

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

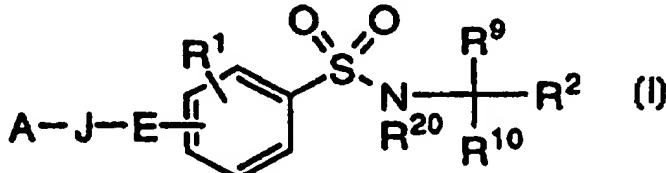
(51) 国際特許分類 C07C 311/00, C07D 209/20, 403/12, 207/16, 233/56, 213/52, 213/40, 295/13, A61K 31/405, 31/415, 31/40, 31/195, 31/18, 31/215, 31/44, 31/535		A1	(11) 国際公開番号 WO97/45402
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/01735		(43) 国際公開日 1997年12月4日(04.12.97)	
(22) 国際出願日 1997年5月23日(23.05.97)			
(30) 優先権データ 特願平8/151864 1996年5月24日(24.05.96) JP 特願平9/20879 1997年1月21日(21.01.97) JP			(81) 指定国 AU, CA, CN, HU, KR, MX, NO, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka, (JP)			
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 高橋寛治(TAKAHASHI, Kanji)[JP/JP] 杉浦恒行(SUGIURA, Tsuneyuki)[JP/JP] 〒618 大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka, (JP)			
(74) 代理人 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihisa et al.) 〒103 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7 階 大家特許事務所 Tokyo, (JP)			

(54) Title: PHENYLSULFONAMIDE DERIVATIVES

(54) 発明の名称 フェニルスルホンアミド誘導体

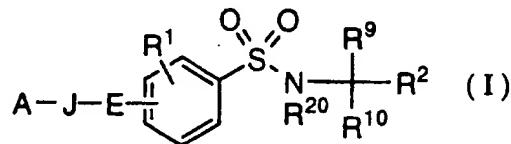
## (57) Abstract

Phenylsulfonylamide derivatives represented by general formula (I) and salts thereof, (wherein R<sup>1</sup> is hydrogen or alkyl; R<sup>2</sup> is COOR<sup>3</sup> or CONHOR<sup>4</sup>; E is vinylene or ethylene; A is hydrogen, alkyl, carbocycle or heterocycle; J is single bond or alkylene; R<sup>9</sup> and R<sup>10</sup> are each hydrogen, (substituted) alkyl, COR<sup>11</sup>, carbocycle, heterocycle, etc.; and R<sup>20</sup> is hydrogen, (substituted) alkyl, etc.); processes for producing the same; a matrix metalloproteinase inhibitor containing the same; and medicines containing the same and serving as preventives and/or remedies for rheumatism, osteoarthritis, pathologic bone resorption, osteoporosis, periodontosis, interstitial nephritis, arteriosclerosis, pulmonary emphysema, hepatocirrhosis, corneal injury, diseases due to cancer cell metastasis, infiltration and proliferation, autoimmune diseases (such as Crohn's disease and Sjögren's disease), diseases due to leukocyte emigration or infiltration, and neovascularization.



(57) 要約

一般式 (I)



[式中、R<sup>1</sup>はH、アルキル；R<sup>2</sup>はCOOR<sup>3</sup>、CONHOR<sup>4</sup>；Eはビニレン、エチニレン；AはH、アルキル、炭素環、複素環；Jは、単結合、アルキレン；R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>はH、（置換）アルキル、COR<sup>11</sup>、炭素環、複素環等；R<sup>20</sup>はH、（置換）アルキル等]で示されるフェニルスルホニルアミド誘導体及びその塩、その製造方法、その化合物を含有するマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤、並びにその化合物を含有する、リュウマチ、骨関節炎、病的骨吸収、骨粗鬆症、歯周病、間質性腎炎、動脈硬化、肺気腫、肝硬変、角膜損傷、ガン細胞の転移浸潤や増殖の疾患、自己免疫疾患（クローン病、シュグレン病等）、白血球系の細胞の血管遊出や浸潤による疾患、血管新生等の予防及び／又は治療剤。

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	RS	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英國	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	ブルジア	MC	モナコ	SZ	スウェーデン
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドバ共和国	TD	チャード
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BF	ブルガニア・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア共和国	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	ML	ラヴィア共和国	TM	トルコミニスタン
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TR	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ共和国	IS	イスラム	NE	ニジェール	US	米国
CG	コンゴ	IT	イタリア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス	JP	日本	NO	ノルウェー	VN	ヴィエトナム
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PT	ポルトガル		
CU	キューバ	KR	大韓民国	ROU	ルーマニア		
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	RU	ロシア連邦		
DE	ドイツ	LC	セントルシア	SDE	スードン		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシャタイン	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LK	スリランカ				

## 明細書

## フェニルスルホンアミド誘導体

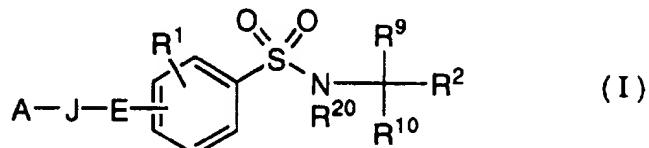
5

## 技術分野

本発明はフェニルスルホンアミド誘導体、その製造方法、およびその誘導体を有効成分として含有する薬剤に関する。

さらに詳しくは、一般式 (I)

10



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるフェニルスルホンアミド誘導体、それらの非毒性塩、それらの製造方法、およびそれらを含有するマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤に関する。

15

## 背景技術

マトリックスメタロプロテイナーゼ (以下、MMPと略記する。) は活性中心に亜鉛 (以下、Z<sup>2+</sup>と略記する。) を有する中性メタロプロテイナーゼであり、生理的状況下においてはコラーゲン、ラミニン、プロテオグリカン、フィブロネクチン、エラスチン、ゼラチン等を分解することにより関節組織、骨組織、結合組織などの成長および組織改築などに作用している。MMPは、現在までに一次構造の異なる10種類以上の分子種が同定されている。具体的には、間質性コラゲナーゼ (MMP-1) 、白血

球コラゲナーゼ (MMP-8) 、ゼラチナーゼA (MMP-2) 、ゼラチナーゼB (MMP-9) 、ストロムライシン1 (MMP-3) 、ストロムライシン2 (MMP-10) 、マトリライシン (MMP-7) 等が挙げられる。

5 それら各酵素に共通した性質として、

- (1) 活性中心に  $Zn^{2+}$  を有し、酵素活性にカルシウム ( $Ca^{2+}$ ) を必要とすること、
- (2) 潜在型酵素として分泌され、細胞外で活性化を受けること、
- (3) アミノ酸配列に高い相同意を有すること、

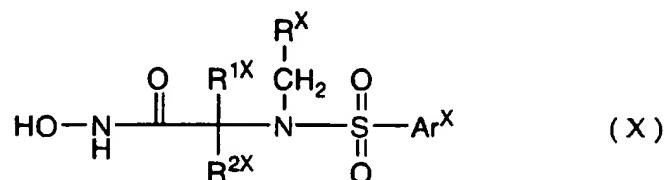
10 (4) 生体内に存在する種々の細胞外マトリックス成分分解能をもつこと、  
(5) 共通のインヒビターである組織メタロプロテイナーゼインヒビター (TIMP) によって活性が阻害されることなどが知られている。

MMPの阻害剤はMMPの分泌および活性が異常亢進した場合に生じる、種々の疾患の予防および／または治療に有用と考えられる。例えば、リュウマチ、骨関節炎、病的骨吸収、骨粗鬆症、歯周病、間質性腎炎、動脈硬化、肺気腫、肝硬変、角膜損傷、ガン細胞の転移浸潤や増殖の疾患、自己免疫疾患 (クローン病、シュグレン病等) 、白血球系の細胞の血管遊出や浸潤による疾患、血管新生等が挙げられる。

マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害作用を有する化合物はいくつか知られている。なかでも、コラーゲンの切断点近傍の基質 (Gly-Ile-Ala-Gly または Gly-Leu-Ala-Gly) が、コラゲナーゼと高い親和性を有することが知られている。この基質の切断部位に亜鉛親和性基をもつ、化学修飾を行なった基質アナログマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤が、数多く研究されている [Inhibitors of

matrix metalloproteinases (MMP's), Nigel RA Beeley, Phillip RJ Ansell, Andrew JP Docherty ら Curr. Opin. Ther. Patents., 4, 7-16 (1994), Current Drugs Ltd ISSN 0962-2594 参照]。しかし、これらの基質アナログ阻害剤は、ペプチドアナログするために種々の問題点があることが予想される。このため、これらの阻害剤を非ペプチド化することが望まれており、いくつか報告されている。

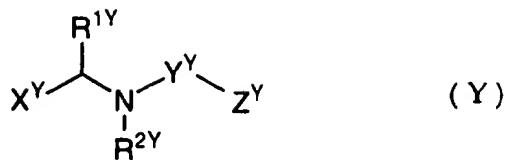
例えば、EP 606046号の明細書には、一般式 (X)



10

(式中、(a)  $\text{Ar}^X$  は炭素環式または複素環式アリール；  $\text{R}^X$  は水素、低級アルキル、炭素環式アリール-低級アルキル等；  $\text{R}^{1X}$  は水素、低級アルキル、炭素環式アリール-低級アルキル等；  $\text{R}^{2X}$  は水素または低級アルキルであるか；あるいは (b)  $\text{R}^X$  および  $\text{R}^{1X}$  はそれらが付加されている鎖と一緒になって 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ソキノリン、ピペリジン環等を形成；  $\text{Ar}^X$  および  $\text{R}^{2X}$  は (a) で定義した意味を有しているか；あるいは (c)  $\text{R}^{1X}$  および  $\text{R}^{2X}$  はそれらが付加されている炭素原子と一緒にになって、未置換もしくは低級アルキルにより置換されている C 3 ~ 7 シクロアルカン、オキサ-シクロヘキサン、チア-シクロヘキサン等； 20 そして  $\text{Ar}^X$  および  $\text{R}^{2X}$  は (a) で定義した意味を有する。) で示されるアリールスルホンアミド誘導体がマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害作用を有していることが開示されている。

また、WO 9535276号の明細書には、一般式 (Y)

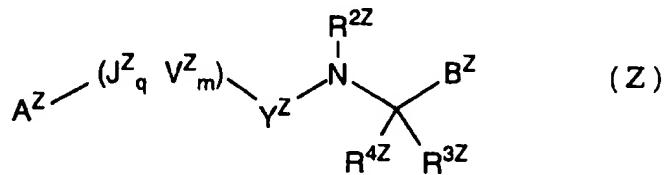


(式中、 $\text{X}^Y$ は $\text{COOH}$ 、 $\text{CONHOH}$ 基； $\text{R}^{1Y}$ は天然あるいは非天然の $\alpha$ -アミノ酸側鎖； $\text{R}^{2Y}$ は $\text{Z}^{1Y}\text{Q}^Y\text{W}^Y$ ； $\text{Z}^{1Y}$ は水素原子、アリール基等；

5 (i)  $\text{Q}^Y\text{W}^Y$ が一緒になって単結合、(ii)  $\text{Q}^Y$ はO、S、 $\text{W}^Y$ はC 1～20アルキル基等、(iii)  $\text{Q}^Y$ は単結合、 $\text{W}^Y$ はC 9～20アルキル基等、

(iv)  $\text{Q}^Y$ は単結合、 $\text{W}^Y$ はC 1～8アルキル基； $\text{Y}^Y$ は $\text{SO}_2$ ； $\text{Z}^Y$ はアリール基、ヘテロアリール基を表わす。)で示される化合物がマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害作用を有していることが開示されている。

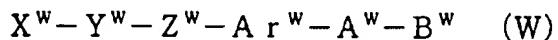
10 一方、WO 93 15 047号の明細書には、一般式 (Z)



(式中、 $\text{A}^Z$ はa)  $-\text{Q}^Z-\text{X}^Z$ 基 ( $\text{Q}^Z$ は $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^Z-$ 、単結合、 $\text{X}^Z$ は5、6員の芳香族環または複素環)、b)  $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NR}^Z\text{R}^{1Z}$ 、 $-\text{OR}^Z$ 、 $-\text{COR}^Z$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^Z$ 基 ( $\text{R}^Z$ および $\text{R}^{1Z}$ はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～18アルキル基、C 2～18アルケニル基等)基等； $\text{J}^Z$ は二価のC 1～8のアルカンジイル、アルケンジイルまたはアルキンジイル基； $\text{V}^Z$ はフェニレン、フランジイル、チオフェンジイル、チアゾールジイル等； $\text{q}$ および $\text{m}$ は0または1； $\text{Y}^Z$ は単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{=O})-$ 、 $-\text{C}(\text{=S})-$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2-$ または

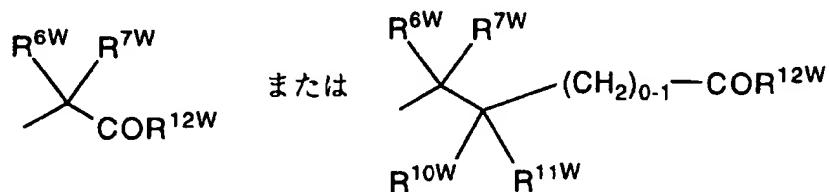
—P(=O)(OC1~6アルキル)ー基(ただし、Y<sup>z</sup>が—S(=O)<sub>2</sub>のとき、Q<sup>z</sup>は単結合を表わさない。)；R<sup>1z</sup>は水素原子、C1~6アルキル基、C2~6アルケニル基、C2~6アルキニル基、—CO(C1~6アルキル)基、—CO<sub>2</sub>(C1~6アルキル)基等；R<sup>2z</sup>およびR<sup>4z</sup>は5それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、C1~6アルキル基、天然アミノ酸側鎖等；B<sup>z</sup>はa) Z<sup>z</sup>R<sup>8z</sup>基(Z<sup>z</sup>は単結合、—C(=O)ー、—C(=O)Oー、—CH<sub>2</sub>Oー等、R<sup>8z</sup>は水素原子、C1~18アルキル基、C2~18アルケニル基、C2~18アルキニル基等)、b) —CH<sub>2</sub>NR<sup>9z</sup>R<sup>10z</sup>または—CONR<sup>9z</sup>R<sup>10z</sup>基(R<sup>9z</sup>およびR<sup>10z</sup>はそれ10ぞれ独立して、水素原子、C1~18アルキル基、C2~18アルケニル基、C2~18アルキニル基等)、c) E<sup>z</sup>基(E<sup>z</sup>は窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1以上含有する5、6員複素環)、またはd) —CH<sub>2</sub>E<sup>z</sup>、—C(=O)NHE<sup>z</sup>または—C(=O)NHCH<sub>2</sub>E<sup>z</sup>を表わす。)で示される化合物が、P A F拮抗15剤として有用であることが開示されている。

また、WO 94 12 18 1号の明細書には、一般式(W)：



20 (式中、A<sub>r</sub><sup>w</sup>は0~4個のN原子を含み、置換基を持たないかまたはR<sup>5w</sup>で置換された単環式芳香族6員環系；X<sup>w</sup>は—NR<sup>1w</sup>R<sup>2w</sup>、—NR<sup>1w</sup>—C(=NR<sup>2w</sup>)—R<sup>1w</sup>、あるいはN、OおよびSから選択された0~4個のヘテロ原子を含み、置環基を持たないかまたはR<sup>1w</sup>、R<sup>2w</sup>、R<sup>3w</sup>、もしくはR<sup>4w</sup>で置換された単環式または多環式の芳香族または非芳香族254~10員環系；R<sup>1w</sup>、R<sup>2w</sup>、R<sup>3w</sup>およびR<sup>4w</sup>は、水素、C1~10アルキル、C3~8シクロアルキル、アリールC0~8アルキル、アミノC

0～8アルキル等から成る群から独立して選択される；Y<sup>W</sup>はC0～8アルキル、C4～10シクロアルキル、C0～8アルキル-NR<sup>3W</sup>-CO-C0～8アルキル、C0～8アルキル-CO NR<sup>3W</sup>-C0～8アルキル等；Z<sup>W</sup>およびA<sup>W</sup>は(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、  
 5 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>3W</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>3W</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>3W</sup>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>3W</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C≡C(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>等から独立して選択され、mおよびnは0～6から独立して選択される整数；R<sup>5W</sup>は水素、C1～6アルキル、C0～6アルキルカルボキシC0～6アルキル等；B<sup>W</sup>は  
 10



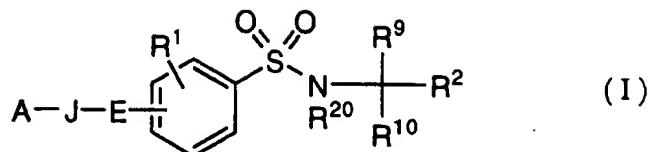
(基中、R<sup>6W</sup>、R<sup>7W</sup>、R<sup>8W</sup>、R<sup>9W</sup>、R<sup>10W</sup>、およびR<sup>11W</sup>は水素、ブッ素、  
 ヒドロキシC1～6アルキル、カルボキシC0～6アルキル等；R<sup>12W</sup>は  
 15 ヒドロキシ、C1～8アルキルオキシ、アリールC0～6アルキルオキシ等を表わす。)を表わす。)で示される化合物が、フィブリノーゲンレセプター・アンタゴニストとして有用であることが開示されている。

### 発明の開示

20 本発明者らは、マトリックスメタロプロテイナーゼ、例えばゼラチナーゼ、ストロムライシンまたは/およびコラゲナーゼ等に対して阻害作用を有する化合物を見い出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式(I)で示される新規なフェニルスルホンアミド誘導体が目的を達成することを見出した。

本発明は、

1) 一般式 (I)



5

(式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わし、

R<sup>2</sup>は-COO R<sup>3</sup>基、または-CONHOR<sup>4</sup>基を表わし、

R<sup>3</sup>は、1) 水素原子、

2) C 1～8 アルキル基、

10 3) フェニル基、または

4) フェニル基、-OCOR<sup>15</sup>基（基中、R<sup>15</sup>はC 1～4 アルキル基を表わす。）、および-CONR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>基（基中、R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わす。）から選ばれる基で置換されたC 1～4 アルキル基を表わし、

15 R<sup>4</sup>は、水素原子、C 1～8 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC 1～4 アルキル基を表わし、

Eは、

—C≡C— 基 または —CH=CH— 基

を表わし、

20 Aは、水素原子、C 1～8 アルキル基、炭素環、または複素環を表わし、前記炭素環または複素環はC 1～15 アルキル基、C 1～15 アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、グアニジノ基、アミジノ基、水酸基、ベンジルオキシ基、トリフルオロメチル基、NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>基（基中、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4 アルキル基また

は $-COOR^7$ 基（基中、 $R^7$ はC 1～4アルキル基またはベンジル基を表わす。）、 $-COOR^8$ 基（基中、 $R^8$ は水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC 1～4アルキル基を表わす。）、炭素環、複素環、並びに水酸基、C 1～4アルキシ基、 $NR^5R^6$ 基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、 $-COOR^8$ 基（基中、 $R^8$ 基は前記と同じ意味を表わす。）、炭素環および複素環から選ばれる基で置換されたC 1～4アルキル基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよく、  
 5 Jは、単結合、またはC 1～8アルキレン基を表わし、  
 R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、それぞれ独立して、  
 10 (1) 水素原子、  
 (2) C 1～8アルキル基（C 1～8のアルキル基中の1個の炭素原子は1個の硫黄原子に置き換わっていてもよい。）、  
 (3)  $-COR^{11}$ 基（基中、 $R^{11}$ は水酸基、C 1～8アルキル基、C 1～8アルコキシ基、フェノキシ基、フェニル基で置換されたC 1～4アルコキシ基、または $NR^{18}R^{19}$ 基（基中、 $R^{18}$ および $R^{19}$ はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基、またはフェニル基1または2個で置換されたC 1～4アルキル基を表わし、前記フェニル基はC 1～4アルキル基、C 1～4アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基およびトリフルオロメチル基から選択される1～3個の基で置換されていてもよい。）を表わす。）、  
 15 (4) 炭素環、  
 (5) 複素環、  
 (6) 下記(i)～(viii)から選ばれる基で置換されたC 1～8アルキル基、  
 20 (i)  $-COR^{11}$ 基（基中、 $R^{11}$ は前記と同じ意味を表わす。）、  
 (ii) C 1～4アルコキシ基、  
 (iii) 水酸基、  
 (iv) ベンジルオキシ基、  
 (v) ゲアニジノ基、

(vi)  $-NR^{12}R^{13}$  基 (基中、  $R^{12}$  および  $R^{13}$  はそれぞれ独立して、水素原子、 C 1 ~ 4 アルキルまたは  $COOR^{14}$  基 (基中、  $R^{14}$  は C 1 ~ 4 アルキル基またはベンジル基を表わす。) を表わす。) 、

(vii) 炭素環、

5 (viii) 複素環

(前記炭素環または複素環基は、それぞれ C 1 ~ 4 アルキル基、 C 1 ~ 4 アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基およびトリフルオロメチル基から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよい。) を表わし、  $R^{20}$  基は、水素原子、 C 1 ~ 4 アルキル基、 C 1 ~ 8 アルコキシカルボニル基、フェニル基で置換された C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基、あるいは水酸基、 C 1 ~ 4 アルコキシ基、ベンゾイルオキシ基、  $-COOR^{21}$  基 (基中、  $R^{21}$  は水素原子、 C 1 ~ 8 アルキル基またはベンジル基を表わす。) 、  $-NR^{22}R^{23}$  基 (基中、  $R^{22}$  および  $R^{23}$  は、それらが独立して、水素原子または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) 、炭素環および複素環から選ばれる基で置換された C 1 ~ 8 アルキル基を表わすか、あるいは  $R^9$  基および  $R^{20}$  基は、それらが結合している炭素原子および窒素原子と一緒にになって、窒素原子を 1 個含有する 5 ~ 7 個の複素環を表わす。) で示されるフェニルスルホンアミド誘導体、またはそれらの非毒性塩、  
 2) 一般式 (I) で示されるフェニルスルホンアミド誘導体およびそれらの非毒性塩の製造方法、および  
 20 3) 一般式 (I) で示されるフェニルスルホンアミド誘導体およびそれらの非毒性塩を有効成分として含有する薬剤に関する。

発明の詳細な説明

25 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。アルケニレン基中の二重結合は、 E 、 Z および E Z 混合物であるものを含む。また、分枝鎖のアルキル基、アルコキ

シ基およびアルキレン基が存在する場合等の不斉炭素原子の存在により生ずる異性体も含まれる。

一般式 (I) 中、R<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>によって表わされるC 1～4 アルキル基、  
5 R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>中の炭素環または複素環の置換基、R<sup>18</sup>およびR<sup>19</sup>中のフェニル基の置換基としてのC 1～4 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体である。

一般式 (I) 中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>21</sup>、Aによって表わされるC 1～8 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体である。  
10

一般式 (I) 中、Aが表わす炭素環または複素環の置換基としてのC 1～15 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル基およびこれらの異性体である。

15 一般式 (I) 中、R<sup>3</sup>によって表わされるフェニル基、-OCOR<sup>15</sup>基および-CO NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>基から選ばれる基で置換されたC 1～4 アルキル基とは、フェニル基、-OCOR<sup>15</sup>基および-CO NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>基から選ばれる1 個の基で置換されたメチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体である。

20 一般式 (I) 中、R<sup>4</sup>、R<sup>8</sup>によって表わされるフェニル基で置換されたC 1～4 アルキル基とは、1 個のフェニル基によって置換されたメチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体である。

一般式 (I) 中、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>によって表わされる1 個または2 個のフェニル基で置換されたC 1～4 アルキル基とは、1 個または2 個のフェニル

基によって置換されたメチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体である。

一般式 (I) 中、Aが表わす炭素環または複素環の置環基としての水酸基、C 1～4 アルコキシ基、NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>基、-COOR<sup>8</sup>基、炭素環および  
5 複素環から選ばれる基で置換されたC 1～4 アルキル基とは、水酸基、C  
1～4 アルコキシ基、NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>基、-COOR<sup>8</sup>基、炭素環および複素環  
から選ばれる 1 個の基で置換されたメチル、エチル、プロピル、ブチル基  
およびこれらの異性体である。

一般式 (I) 中、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>によって表わされる下記(i)～(viii)：  
10 (i)-COR<sup>11</sup>基、(ii)C 1～4 アルコキシ基、(iii)水酸基、(iv)ベンジルオキ  
シ基、(v)グアニジノ基、(vi)-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>基、(vii)炭素環基、および(viii)複  
素環基、から選ばれる基で置換されたC 1～8 アルキル基とは、上記(i)～  
(viii)から選ばれる 1 個の基で置換されたメチル、エチル、プロピル、ブチ  
15 ル、ベンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体で  
ある。

一般式 (I) 中、R<sup>20</sup>によって表わされる水酸基、C 1～4 アルコキ  
シ基、ベンゾイルオキシ基、-COOR<sup>21</sup>基、-NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>基、炭素環  
および複素環から選ばれる基で置換されたC 1～8 アルキル基とは、水酸  
基、C 1～4 アルコキシ基、ベンゾイルオキシ基、-COOR<sup>21</sup>基、  
20 -NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>基、炭素環および複素環から選ばれる 1 個の基で置換され  
たメチル、エチル、プロピル、ブチル、ベンチル、ヘキシル、ヘプチル、  
オクチル基およびこれらの異性体である。

一般式 (I) 中、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>によって表わされる 1 個の炭素原子が 1 個  
の硫黄原子に置き換わっているC 1～8 アルキル基とは、メチル、エチル、  
25 プロピル、ブチル、ベンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルおよびそれ  
らの異性体基中の 1 個の-CH<sub>2</sub>-基が 1 個の硫黄原子で置き換わってい  
る基を表わす。例えば、-SH、-CH<sub>2</sub>-SH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>

が挙げられる。

一般式 (I) 中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>中の炭素環または複素環の置換基としてのC 1～4アルコキシ基、R<sup>18</sup>およびR<sup>19</sup>中のフェニル基の置換基としてのC 1～4アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびこれらの異性体である。

一般式 (I) 中、Aが表わす炭素環または複素環の置換基としてのC 1～15アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ、ウンデシルオキシ、ドデシルオキシ、トリデシルオキシ、テトラデシルオキシ、ペンタデシルオキシ基およびこれらの異性体である。

一般式 (I) 中、R<sup>11</sup>によって表わされるC 1～8アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびこれらの異性体である。

一般式 (I) 中、R<sup>11</sup>によって表わされるフェニル基によって置換されたC 1～4アルコキシ基とは、1個のフェニル基によって置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびこれらの異性体である。

一般式 (I) 中、R<sup>20</sup>によって表わされるC 1～8アルコキカルボニル基とは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ベンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、ヘプチルオキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル基およびこれらの異性体である。

一般式 (I) 中、R<sup>20</sup>によって表わされるフェニル基によって置換されたC 1～4アルコキカルボニル基とは、1個のフェニル基によって置換されたメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル基およびこれらの異性体である。

一般式 (I) 中、Aが表わす炭素環または複素環の置換基としてのハロゲン原子、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>中の炭素環または複素環の置換基としてのハロゲン原子、R<sup>18</sup>およびR<sup>19</sup>中のフェニル基の置換基としてのハロゲン原

子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子である。

一般式 (I) 中、J によって表わされる C 1 ~ 8 アルキレン基とは、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびこれらの異性体である。

5 一般式 (I) 中、A、R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> によって表わされる炭素環、または A が表わす炭素環または複素環の置換基中に含まれる炭素環、R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> が表わす C 1 ~ 8 アルキル基の置換基としての炭素環、R<sup>20</sup> が表わす C 1 ~ 8 アルキル基の置換基としての炭素環とは、C 3 ~ 10 の炭素環を表わす。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロ pentan、  
10 シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ペンタレン、インダン、インデン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、ナフタレン等が挙げられる。

一般式 (I) 中、A、R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> によって表わされる複素環、または A が表わす炭素環または複素環の置換基中に含まれる複素環、R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> が表わす C 1 ~ 8 アルキル基の置換基としての複素環、R<sup>20</sup> が表わす C 1 ~ 8 アルキル基の置換基としての複素環とは、1 または 2 個の窒素原子、1 個の酸素原子または/および 1 個の硫黄原子を含む 5 ~ 15 頁の单環または二環式複素環を表わす。例えば、1 または 2 個の窒素原子、1 個の酸素原子または/および 1 個の硫黄原子を含む 5 ~ 15 頁の单環または二環式複素環としては、複素環アリール基、例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼビン、ジアゼビン、フラン、ピラン、オキセビン、オキサゼビン、チオフェン、チアイン (チオピラン)、チエビン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサアゼビン、オキサジアゼビン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼビン、チアジアゼビン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキ

サゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール環等、およびそれらが一部または全部飽和した複素環、例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロインソキサゾール、テトラヒドロインソキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロインチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロインベンゾフラン、パーヒドロインベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロインベンゾチオフェン、パーヒドロインベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロインキノリン、テトラヒドロインキノリン、パーヒドロインキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール環等が挙げられる。

一般式（I）中、R<sup>9</sup>およびR<sup>20</sup>が、それらが結合している炭素原子および窒素原子と一緒にになって表わす、窒素原子を1個含有する5～7員の複素環とは、窒素原子を1個含有する5～7員単環複素環アリールまたはそれらが一部または全部飽和した複素環を表わし、例えばピロール、

ピロリン、ピロリジン、ピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、アゼピン、ジヒドロアゼピン、パーキドロアゼピン等が挙げられる。

一般式 (I) 中、 $R^9$  および  $R^{10}$  は  $\alpha$ -アミノ酸側鎖を表わす場合がある。 $\alpha$ -アミノ酸側鎖としては、グリシン、アラニン、セリン、トレオニン、システイン、バリン、メチオニン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、アルギニン、リジン、ヒスチジン、トリプトファン、グルタミン、プロリン等の側鎖が挙げられる。また  $\alpha$ -アミノ酸側鎖には、 $\alpha$ -アミノ酸誘導体の側鎖も含まれるし、D体、L体およびDL混合体またはそれらのアロ体の  $\alpha$ -アミノ酸側鎖も含まれる。

### [塩]

本発明における非毒性塩とはすべての塩を包含する。例えば、一般的な塩、酸付加塩、水和物塩等が挙げられる。

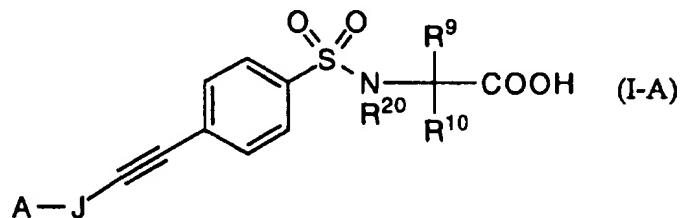
一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属 (カリウム、ナトリウム等) の塩、アルカリ土類金属 (カルシウム、マグネシウム等) の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン (テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェニルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス (ヒドロキシメチル) アミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等) の塩が挙げられる。

一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換される。酸付加塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当

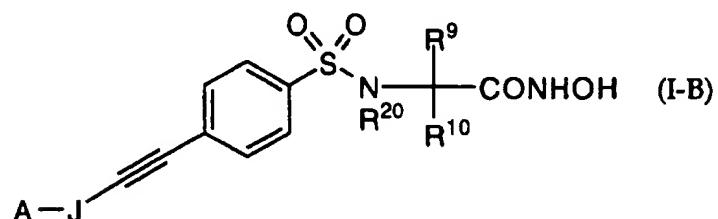
な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

また、一般式（I）で示される本発明化合物またはその塩は、公知の方法により、水和物に変換することもできる。

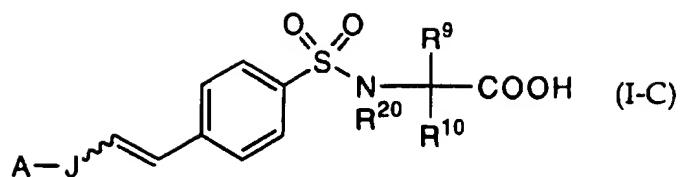
一般式（I）で示される本発明化合物のうち、好ましい化合物としては、  
10 一般式（I-A）



（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、  
15 一般式（I-B）



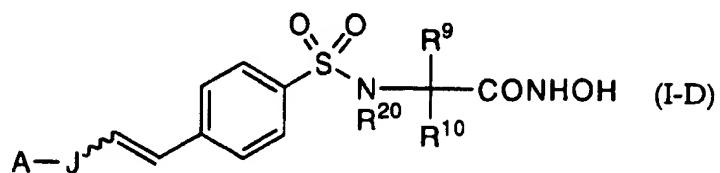
（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、  
20 一般式（I-C）



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-D)

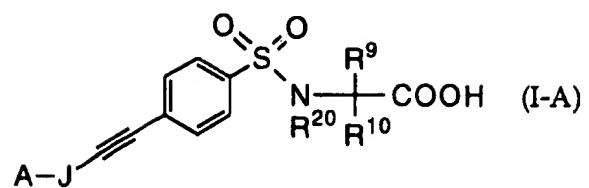
5



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示されるフェニル  
スルホンアミド誘導体およびそれらの非毒性塩が挙げられる。

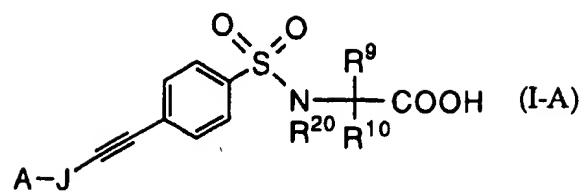
10 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、具体的な化合物としては  
以下の表 1 から表 2 に記載した化合物、実施例に記載した化合物および  
それらの非毒性塩等が挙げられる。

表 1-1



番号	A-J-	R <sup>20</sup>	<u>R<sup>9</sup></u> <u>R<sup>10</sup></u>
1		H	
2		H	
3		H	
4		H	
5		H	

表 1-2

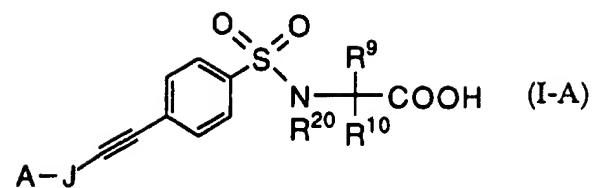


番号	A-J—	R<sup>20</sup>	R<sup>9</sup> R<sup>10</sup>
6		CH <sub>3</sub>	
7		CH <sub>3</sub>	
8		CH <sub>3</sub>	
9		CH <sub>3</sub>	
10		CH <sub>3</sub>	

表 2

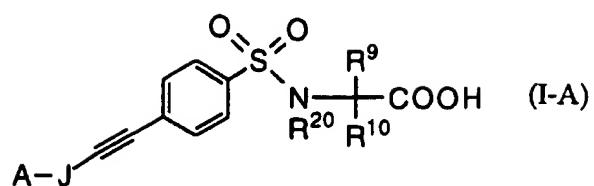
<p>(I-A)</p>			
番号	A-J—	R <sup>20</sup>	R <sup>9</sup> R <sup>10</sup>
1	H <sub>3</sub> C—(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> —	H	
2	H <sub>3</sub> C—(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> —	H	
3	H <sub>3</sub> C—(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> —	H	
4	H <sub>3</sub> C—(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> —	CH <sub>3</sub>	
5	H <sub>3</sub> C—(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> —	CH <sub>3</sub>	
6	H <sub>3</sub> C—(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> —	CH <sub>3</sub>	
7	H <sub>3</sub> C—(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> —	CH <sub>3</sub>	

表 3



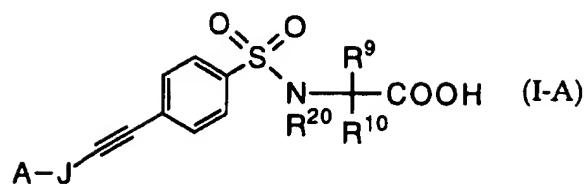
番号	A-J—	R<sup>20</sup>	R<sup>9</sup> R<sup>10</sup>
1		H	
2		H	
3		H	
4		CH <sub>3</sub>	
5		CH <sub>3</sub>	
6		CH <sub>3</sub>	
7		CH <sub>3</sub>	

表 4



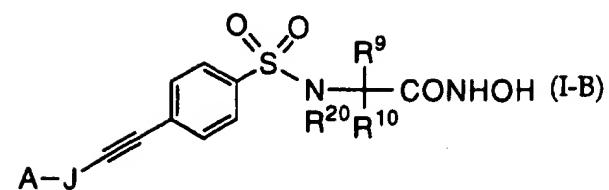
番号	A-J-	R <sup>20</sup>	R <sup>9</sup> R <sup>10</sup>
1		H	
2		H	
3		H	
4		CH <sub>3</sub>	
5		CH <sub>3</sub>	
6		CH <sub>3</sub>	
7		CH <sub>3</sub>	

表 5



番号	A-J—	R <sup>20</sup>	<u>R<sup>9</sup></u> <u>R<sup>10</sup></u>
1	H	H	
2	H	H	
3	H	H	
4	H	CH <sub>3</sub>	
5	H	CH <sub>3</sub>	
6	H	CH <sub>3</sub>	

表 6-1



番号	A-J—	R <sup>20</sup>	R <sup>9</sup> R <sup>10</sup>
1		H	
2		H	
3		H	
4		H	
5		H	

表 6-2

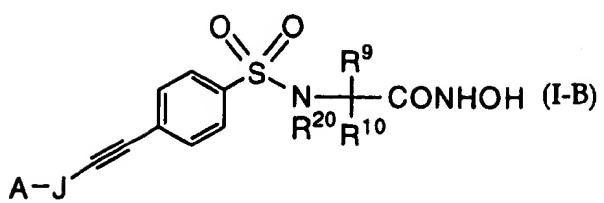
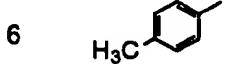
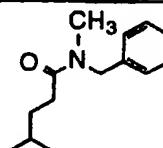
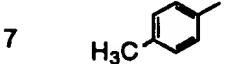
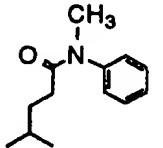
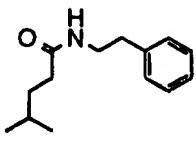
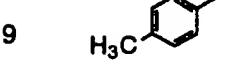
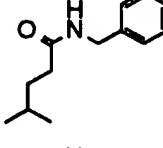
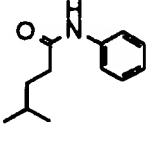
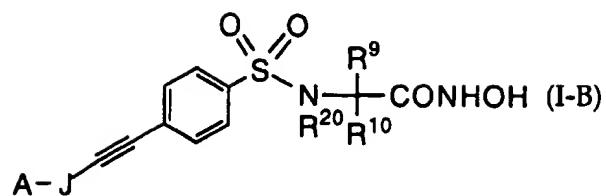
 $\text{A-J}$			
番号	$\text{A-J}-$	$\text{R}^{20}$	$\text{R}^9 \text{ R}^{10}$
6		CH <sub>3</sub>	
7		CH <sub>3</sub>	
8		CH <sub>3</sub>	
9		CH <sub>3</sub>	
10		CH <sub>3</sub>	

表 7

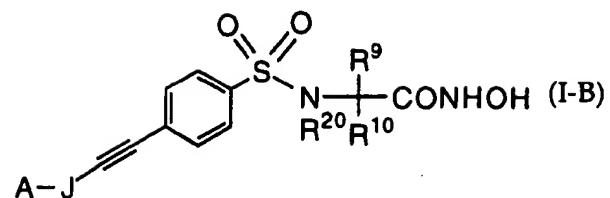
<p>(I-B)</p>			
番号	A—J—	R <sup>20</sup>	R <sup>9</sup> R <sup>10</sup>
1	H <sub>3</sub> C—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —	H	
2	H <sub>3</sub> C—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —	H	
3	H <sub>3</sub> C—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —	H	
4	H <sub>3</sub> C—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub>	
5	H <sub>3</sub> C—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub>	
6	H <sub>3</sub> C—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub>	

表 8



番号	A-J—	R <sup>20</sup>	R <sup>9</sup> R <sup>10</sup>
1	H <sub>3</sub> C—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	H	
2	H <sub>3</sub> C—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	H	
3	H <sub>3</sub> C—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	H	
4	H <sub>3</sub> C—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	CH <sub>3</sub>	
5	H <sub>3</sub> C—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	CH <sub>3</sub>	
6	H <sub>3</sub> C—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	CH <sub>3</sub>	
7	H <sub>3</sub> C—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	CH <sub>3</sub>	

表 9



番号	A-J—	R <sup>20</sup>	R <sup>9</sup> R <sup>10</sup>
1		H	
2		H	
3		H	
4		H	
5		CH <sub>3</sub>	
6		CH <sub>3</sub>	
7		CH <sub>3</sub>	

表 10

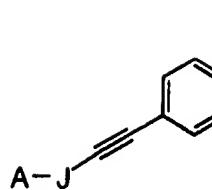
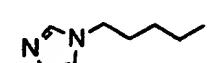
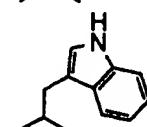
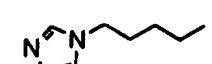
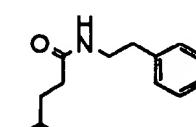
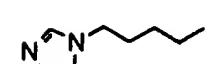
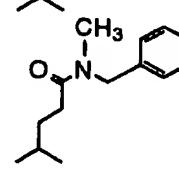
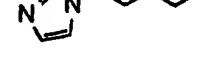
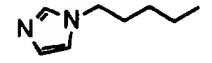
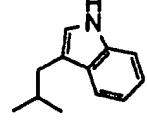
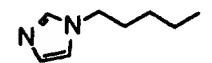
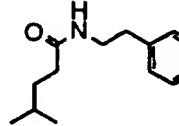
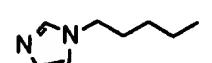
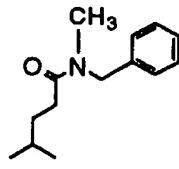
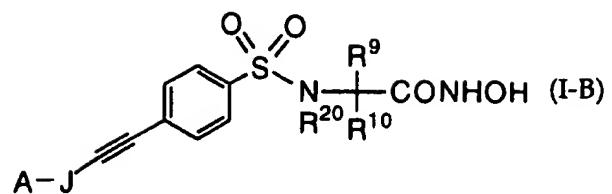
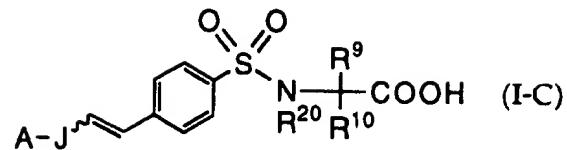
番号	A-J—	R <sup>20</sup>	R <sup>9</sup> R <sup>10</sup>
1		H	
2		H	
3		H	
4		H	
5		CH <sub>3</sub>	
6		CH <sub>3</sub>	
7		CH <sub>3</sub>	
8		CH <sub>3</sub>	

表 1 1



番号	A-J—	R <sup>20</sup>	
1	H	H	
2	H	H	
3	H	H	
4	H	CH <sub>3</sub>	
5	H	CH <sub>3</sub>	
6	H	CH <sub>3</sub>	

表 1 2



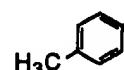
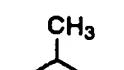
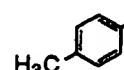
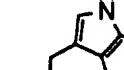
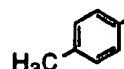
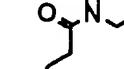
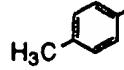
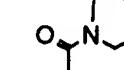
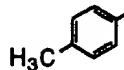
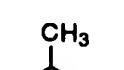
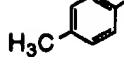
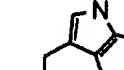
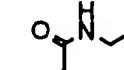
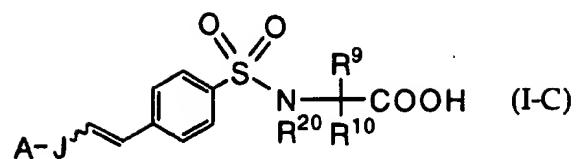
番号	A-J—	R <sup>20</sup>	R <sup>9</sup> R <sup>10</sup>
1		H	
2		H	
3		H	
4		H	
5		CH <sub>3</sub>	
6		CH <sub>3</sub>	
7		CH <sub>3</sub>	
8		CH <sub>3</sub>	

表 1 3



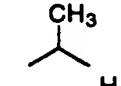
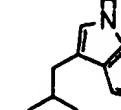
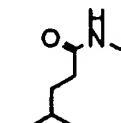
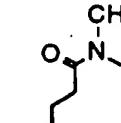
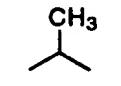
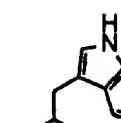
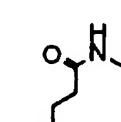
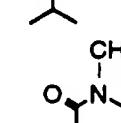
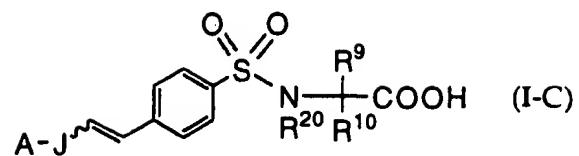
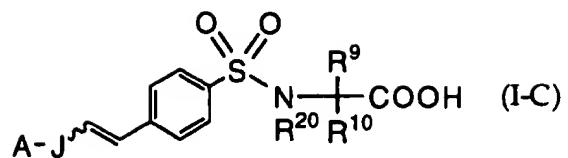
番号	A-J—	R <sup>20</sup>	R <sup>9</sup> R <sup>10</sup>
1	H <sub>3</sub> C—(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> —	H	
2	H <sub>3</sub> C—(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> —	H	
3	H <sub>3</sub> C—(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> —	H	
4	H <sub>3</sub> C—(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> —	H	
5	H <sub>3</sub> C—(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> —	CH <sub>3</sub>	
6	H <sub>3</sub> C—(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> —	CH <sub>3</sub>	
7	H <sub>3</sub> C—(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> —	CH <sub>3</sub>	
8	H <sub>3</sub> C—(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> —	CH <sub>3</sub>	

表 1 4



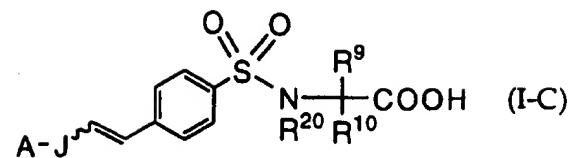
番号	A-J—	R <sup>20</sup>	R <sup>9</sup> R <sup>10</sup>
1		H	
2		H	
3		H	
4		H	
5		CH <sub>3</sub>	
6		CH <sub>3</sub>	
7		CH <sub>3</sub>	
8		CH <sub>3</sub>	

表15



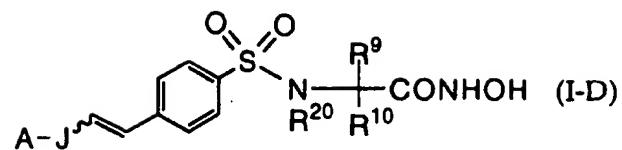
番号	A-J—	$\text{R}^{20}$	$\text{R}^9$ $\text{R}^{10}$
1		H	
2		H	
3		H	
4		H	
5		CH <sub>3</sub>	
6		CH <sub>3</sub>	
7		CH <sub>3</sub>	
8		CH <sub>3</sub>	

表 1 6



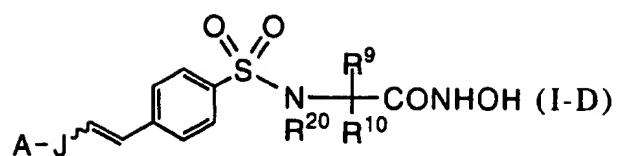
番号	A-J—	$\text{R}^{20}$	$\text{R}^9 \text{---} \text{R}^{10}$
1	H	H	
2	H	H	
3	H	H	
4	H	H	
5	H	CH <sub>3</sub>	
6	H	CH <sub>3</sub>	
7	H	CH <sub>3</sub>	
8	H	CH <sub>3</sub>	

表 1 7



番号	A-J-	R <sup>20</sup>	R <sup>9</sup> R <sup>10</sup>
1		H	
2		H	
3		H	
4		H	
5		CH <sub>3</sub>	
6		CH <sub>3</sub>	
7		CH <sub>3</sub>	
8		CH <sub>3</sub>	

表 18



番号	A-J—	R <sup>20</sup>	R <sup>9</sup> R <sup>10</sup>
1	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —	H	
2	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —	H	
3	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —	H	
4	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —	H	
5	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub>	
6	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub>	
7	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub>	
8	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —	CH <sub>3</sub>	

表 19

番号	A-J—	R <sup>20</sup>	R <sup>9</sup> R <sup>10</sup>
1	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	H	
2	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	H	
3	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	H	
4	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	H	
5	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	CH <sub>3</sub>	
6	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	CH <sub>3</sub>	
7	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	CH <sub>3</sub>	
8	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	CH <sub>3</sub>	

表20

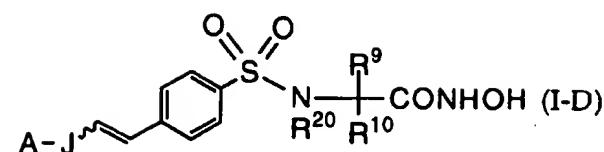
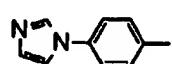
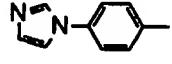
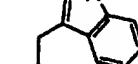
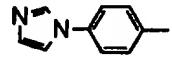
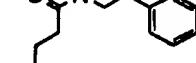
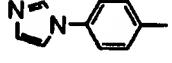
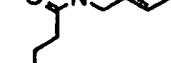
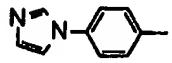
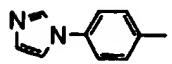
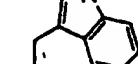
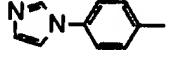
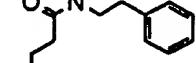
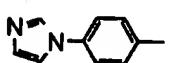
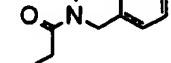
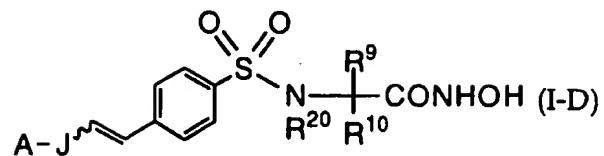
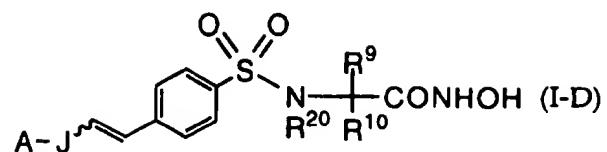
			
番号	A-J-	$R^{20}$	$R^9$ $\swarrow$ $R^{10}$
1		H	
2		H	
3		H	
4		H	
5		CH <sub>3</sub>	
6		CH <sub>3</sub>	
7		CH <sub>3</sub>	
8		CH <sub>3</sub>	

表 2 1



番号	A-J-	R <sup>20</sup>	R <sup>9</sup> R <sup>10</sup>
1		H	
2		H	
3		H	
4		H	
5		CH <sub>3</sub>	
6		CH <sub>3</sub>	
7		CH <sub>3</sub>	
8		CH <sub>3</sub>	

表 2 2



番号	A--J--	R <sup>20</sup>	R <sup>9</sup> R <sup>10</sup>
1	H	H	
2	H	H	
3	H	H	
4	H	H	
5	H	CH <sub>3</sub>	
6	H	CH <sub>3</sub>	
7	H	CH <sub>3</sub>	
8	H	CH <sub>3</sub>	

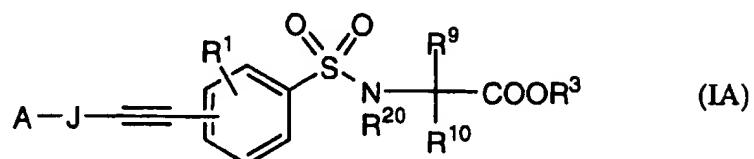
## [本発明化合物の製造方法]

(1) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、Eが

—C≡C— 基、

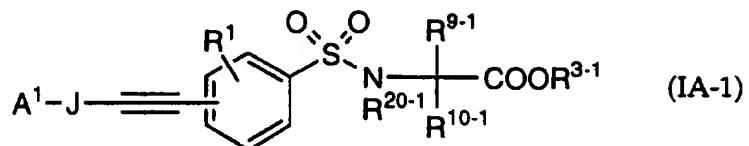
およびR<sup>2</sup>がCOOR<sup>3</sup>基である一般式 (IA)

5



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、  
以下の (a) または (b) の方法により製造することができる。

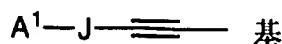
10 (a) A 中の炭素環または複素環の置換基、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>基、R<sup>20</sup>基、およ  
び-COO R<sup>3</sup>基のいずれも-COOH基またはそれを含有する基を表わ  
さず、かつ A 中の炭素環または複素環の置換基、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>基、および  
R<sup>20</sup>基のいずれの基も水酸基またはそれを含有する基を表わさず、かつ  
A 中の炭素環または複素環の置換基、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>基、およびR<sup>20</sup>基のい  
ず  
15 れもアミノ基またはそれを含有する基を表わさない化合物、すなわち  
一般式 (IA-1)



20 (式中、R<sup>3-1</sup>基はC 1～8 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基、  
-OCOR<sup>15</sup>基 (基中、R<sup>15</sup>は前記と同じ意味を表わす。) もしくは  
-CONR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>基 (基中、R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>は前記と同じ意味を表わす。)  
で置換されたC 1～4 アルキル基を表わし、A<sup>1</sup>はAと同じ意味を表わす

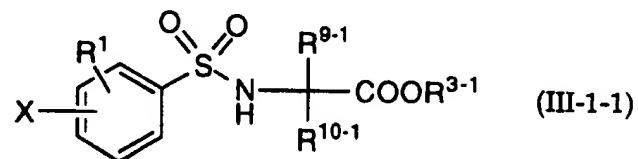
が、A 中の炭素環または複素環の置換基中、-COOH 基、水酸基またはアミノ基はそれぞれ保護された基を表わし、R<sup>9-1</sup> または R<sup>10-1</sup> 基はそれぞれ R<sup>9</sup> または R<sup>10</sup> 基と同じ意味を表わすが、R<sup>9</sup> または R<sup>10</sup> 基中、-COOH 基、水酸基またはアミノ基またはそれらを含有する基はそれぞれ保護された基または保護されたそれらの基を含有する基を表わし、R<sup>20-1</sup> 基は R<sup>20</sup> 基と同じ意味を表わすが、R<sup>20</sup> 基中、-COOH 基、水酸基またはアミノ基またはそれらを含有する基はそれぞれ保護された基または保護されたそれらの基を含有する基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。ただし、J が単結合を表わし、かつ A<sup>1</sup> が水素原子を表わすとき、

10

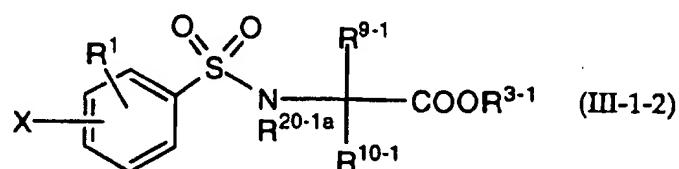


はシリル基で保護されたエチニル基を表わす。) で示される化合物は、一般式 (III-1-1)

15



(式中、X はハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、または一般式 (III-1-2)



(式中、 $R^{20-1a}$ 基はC1～4アルキル基、C1～8アルコキシカルボニル基、フェニル基で置換されたC1～4アルコキシカルボニル基、あるいは水酸基、C1～4アルコキシ基、ベンゾイルオキシ基、 $-COOR^{21}$ 基、 $-NR^{22}R^{23}$ 基、炭素環および複素環から選ばれる基で置換された  
5 C1～8アルキル基を表わす。ただし、 $-COOH$ 基、水酸基またはアミノ基を含有する基の場合は、それぞれ保護された基を含有する基を表わし、  
その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、  
一般式(IV-1)

10



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示されるアセチレン誘導体、あるいはシリル基(トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基等)で保護されたアセチレンとを反応させることにより製造する  
15 ことができるか、あるいは一般式(III-1-1)で示される化合物と一般式(IV-1)で示される化合物、あるいはシリル基(トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基等)で保護されたアセチレンとを反応させた後、 $R^{20-1a}$ 基を導入することにより製造することができる。

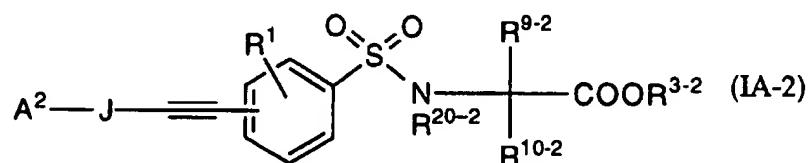
上記反応は公知であり、例えば有機溶媒(アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等)中、塩基(トリエチルアミン等)およびヨウ化第一銅の存在下または非存在下、触媒(テトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスфин)パラジウム等)を用いて、0～100℃で反応させることにより製造する  
20 ことができる。

25  $R^{20-1a}$ 基の導入の反応は公知であり、例えば有機溶媒(ジメチルホルムアミド等)中、ハロゲン化アルキル(ヨウ化メチル等)を塩基(炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等)存在下、0～50℃で反応

させることにより製造することができるか、または有機溶媒（テトラヒドロフラン（T H F）等中、アルコール化合物（1-（2-ヒドロキシエチル）イミダゾール等）を、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾカルボキシレート存在下、0～50℃で反応させることにより製造することができる。

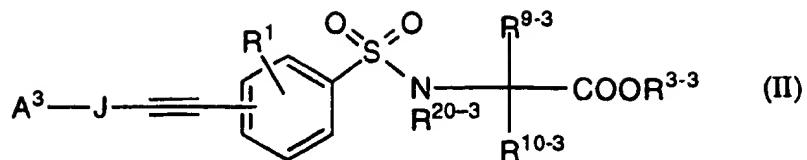
(b) A 中の炭素環または複素環の置換基、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>20</sup>、または-COO R<sup>3</sup>基のいずれかの基が-COOH基またはそれを含有する基を表わすか、A 中の炭素環または複素環の置換基、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、またはR<sup>20</sup>基のいずれかの基が水酸基またはそれを含有する基を表わすか、A 中の炭素環または複素環の置換基、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、またはR<sup>20</sup>基のいずれかの基がアミノ基またはそれを含有する基を表わす化合物、すなわち

一般式 (IA-2)



15

(式中、A<sup>2</sup>、R<sup>9-2</sup>、R<sup>10-2</sup>、R<sup>20-2</sup>およびR<sup>3-2</sup>基はそれぞれA、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>20</sup>およびR<sup>3</sup>基と同じ意味を表わすが、それらのうち少なくとも1個の基が-COOH基、水酸基またはアミノ基またはそれらを含有する基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (IA-1) で示される化合物を、アルカリ加水分解または酸条件下における脱保護反応に付すことにより製造することができるか、あるいは一般式 (II)



(式中、 $\text{R}^{3-3}$ は、C 1～8 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基、 $-\text{OCOR}^{15}$ 基（基中、 $\text{R}^{15}$ は前記と同じ意味を表わす。）もしくは $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ 基（基中、 $\text{R}^{16}$ および $\text{R}^{17}$ は前記と同じ意味を表わす。）で置換されたC 1～4 アルキル基、または塩基分解で除去される基（例えば、9-フルオレニルメチル基）を表わし、 $\text{A}^3$ は $\text{A}$ と同じ意味を表わすが、 $\text{A}$ 中の炭素環または複素環の置換基である $-\text{COOR}^8$ 基は、 $-\text{COOR}^{8-3}$ 基（ $\text{R}^{8-3}$ 基は、C 1～4 アルキル基、フェニル基、フェニル基で置換されたC 1～4 アルキル基、または塩基分解で除去される基を表わす。）を表わし、水酸基またはアミノ基はそれぞれ塩基分解で除去される基で保護された水酸基またはアミノ基を表わし、 $\text{R}^{9-3}$ および $\text{R}^{10-3}$ 基は $\text{R}^9$ および $\text{R}^{10}$ 基と同じ意味を表わすが、 $\text{R}^9$ および $\text{R}^{10}$ 基が表わす $-\text{COOH}$ 基、水酸基、アミノ基またはそれらを含有する基は、それぞれ塩基分解で除去される基で保護された $-\text{COOH}$ 基、水酸基、アミノ基または保護されたそれらの基を含有する基を表わし、 $\text{R}^{20-3}$ 基は $\text{R}^{20}$ 基と同じ意味を表わすが、 $\text{R}^{20}$ 基が表わす $-\text{COOH}$ 基、水酸基またはアミノ基を含有する基はそれぞれ塩基分解で除去される基で保護された $-\text{COOH}$ 基、水酸基またはアミノ基を含有する基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物を塩基分解反応に付すことにより製造することができる。

アルカリ加水分解反応は公知であり、例えば、有機溶媒（メタノール、THF、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて0～40℃の温度で行

なわれる。

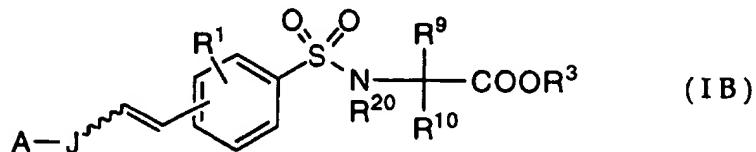
酸性条件下での脱保護反応は公知であり、例えば有機溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（トリフルオロ酢酸（TFA）、メタンスルホン酸、ヨウ化トリメチルシリル等）、または無機酸（塩酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素酢酸等）中、0～90℃の温度で行なわれる。

塩基分解反応は公知であり、例えば有機溶媒（塩化メチレン、ジメチルホルムアミド等）中、塩基（ピペリジン、モルホリン、ジエチルアミン等）を用いて、0～50℃の温度で行なわれる。

10 (2) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、Eが

—CH=CH— 基、

およびR<sup>2</sup>がCOOR<sup>3</sup>基である一般式 (IB)



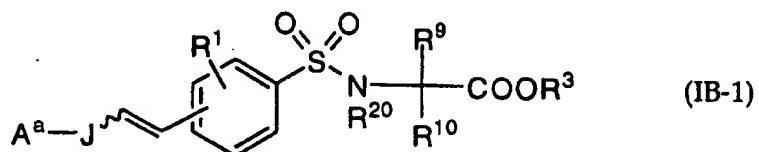
15

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の (a)、(b) または (c) の方法により製造することができる。

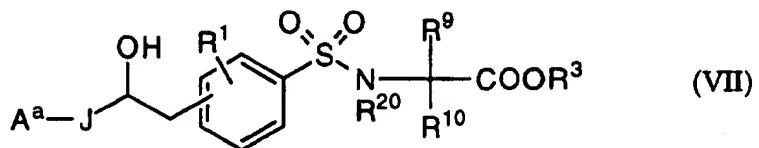
(a) Aが炭素環または複素環である化合物、すなわち

一般式 (IB-1)

20



(式中、A<sup>a</sup>は炭素環または複素環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (VII)



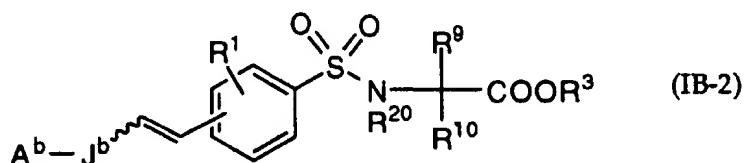
5

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を脱水反応に付し、必要であれば引き続いて脱保護反応に付すことにより製造することができる。

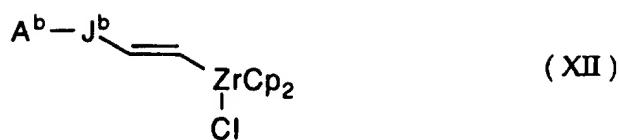
脱水反応は公知であり、例えば有機溶媒 (トルエン、ベンゼン等) 中、10 触媒量の p-トルエンスルホン酸存在下、加熱還流させることによって製造することができる。

(b) J が単結合またはC 1～8 アルキレン基であり、かつA がC 1～8 アルキル基である化合物、あるいはJ がC 1～8 アルキレン基であり、かつA が水素原子である化合物、すなわち一般式 (IB-2)

15



(式中、A<sup>b</sup>—J<sup>b</sup>—は、J<sup>b</sup>が単結合またはC 1～8 アルキレン基のとき、A<sup>b</sup>はC 1～8 アルキル基を表わし、J<sup>b</sup>がC 1～8 アルキレン基のとき、20 A は水素原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、前記した一般式 (III-1-1) または一般式 (III-1-2) で示される化合物と、一般式 (XII)

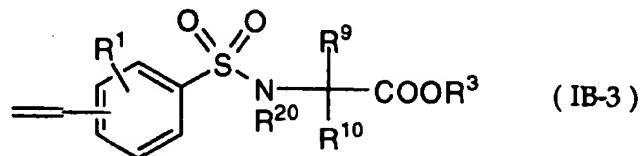


(式中、 $\text{Cp}_2$ はビス(シクロペンタジエニル)基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示されるビニルジルコニウム化合物とを反応させ、必要であれば引き続いて脱保護反応に付すことにより製造することができる。

上記反応は公知であり、例えば有機溶媒(THF等)中、触媒(テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等)を用いて、0~100°Cで反応させることにより製造することができる。

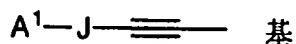
また、(c)  $J$ が単結合であり、かつ $A$ が水素原子である化合物、すな

わち一般式(IB-3)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、

一般式(IA-1)で示される化合物中、



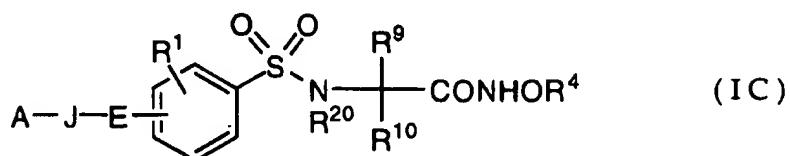
がシリル基で保護されたエチニル基である化合物を還元反応に付し、引き続いて脱保護反応に付すことによって製造することができる。

還元反応は公知であり、有機溶媒(THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、メタノール、エタノール等)中、リンドラー触媒(バ

ラジウムー硫酸バリウム、ラネーニッケル等) の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下、0～200℃の温度で行なわれる。

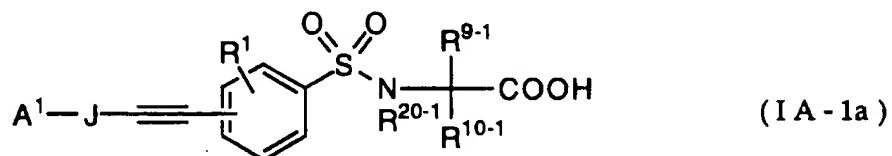
(3) 一般式 (I) で示される化合物のうち、R<sup>2</sup>がCONHOR<sup>4</sup>基を表わす化合物、すなわち一般式 (I C)

5



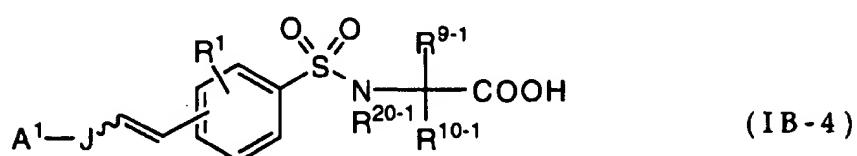
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (I A - 1 a)

10



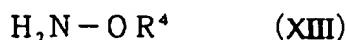
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、あるいは一般式 (I B - 4)

15



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (XIII)

20



(式中、R<sup>4</sup>は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、あるいは保護されたヒドロキシルアミン(例えば、H<sub>2</sub>N—O—C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>—OCH<sub>3</sub>、HN(Boc)—O—Boc(Bocはt-ブトキシカルボニル基を表わす。)等)をアミド化反応に付すことにより製造することができる。また、  
5 必要であれば引き続いてアルカリ条件下での加水分解および/または酸条件下における脱保護反応に付すことにより製造することもできる。

アミド化反応は公知であり、例えば

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- 10 (3) 縮合剤を用いる方法

等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、(1)酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、THF等)中または無溶媒で、酸ハライド(オキザリルクロライド、チオニルクロライド等)と-20℃~還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下、アミンと有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、THF等)中、0~40℃で反応させることにより行なわれる。

20 (2)混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、THF等)中または無溶媒で、三級アミン(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下、酸ハライド(ピバロイルクロライド、トリルクロライド、メシリルクロライド、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イ

ソブチル等)、-20~40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、THF等)中、相当するアミンと0~40℃で反応させることにより行なわれる。

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、THF等)中、または無溶媒で、三級アミン(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下または非存在下、縮合剤(1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素等)を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBt)を用いるか用いないで、0~40℃で反応させることにより行なわれる。

これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

本発明中に用いられる脱保護反応とは、当業者には容易に理解できる一般的な脱保護反応、例えばアルカリ加水分解、酸性条件下における脱保護または塩基分解反応を意味し、これらの反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造される。アルカリ加水分解、酸性条件下における脱保護または塩基分解反応は、前記と同じ方法で行なうことができる。

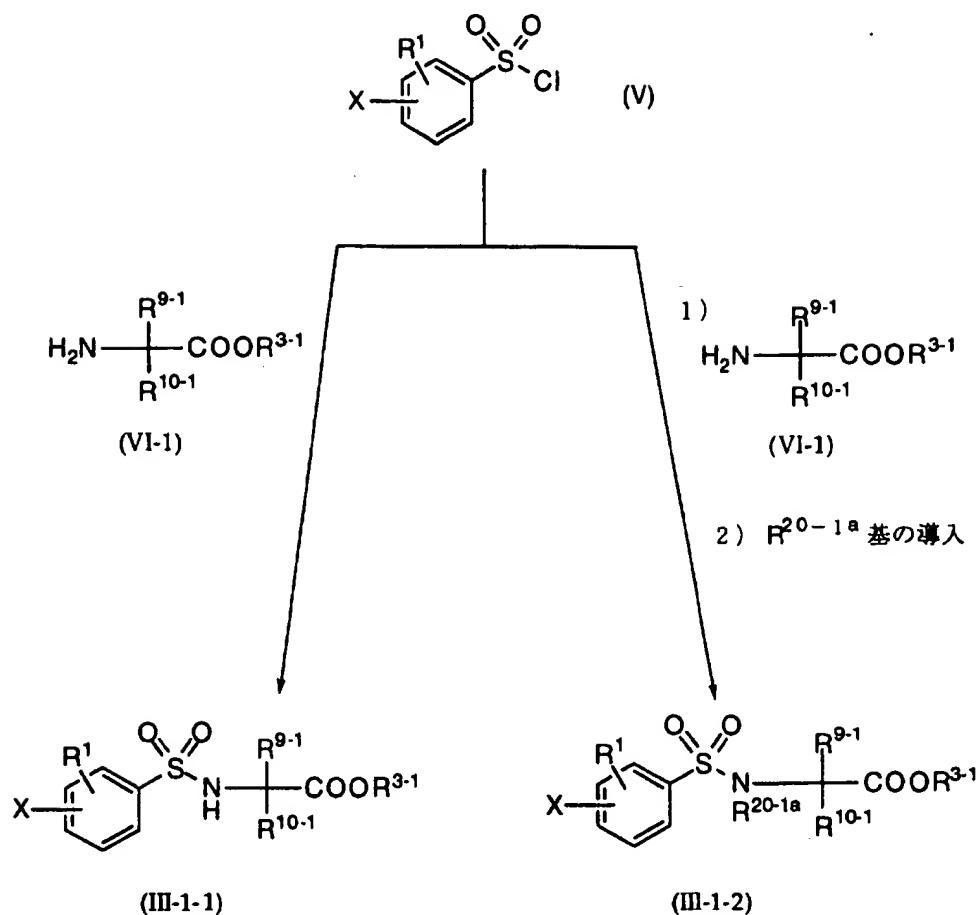
当業者には容易に理解できることであるが、カルボキシル基、水酸基の保護基としてはt-ブチル基およびベンジル基が挙げられるが、それ以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば

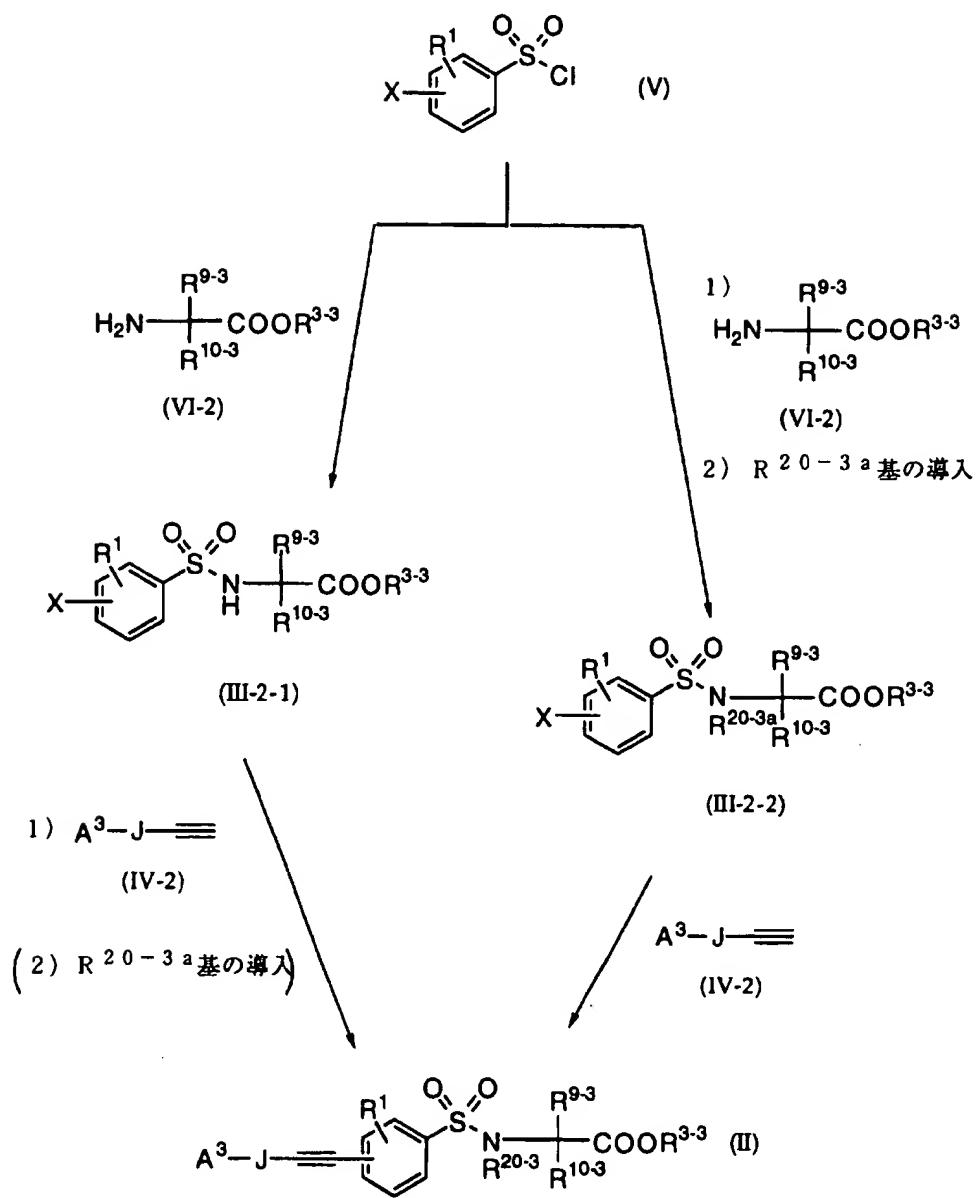
T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1991

に記載されたものが用いられる。アミノ基の保護基としては、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基が挙げられるが、それ以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、  
5  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OCH}_3$  等が用いられる。また、これらの保護基を使い分  
けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造される。

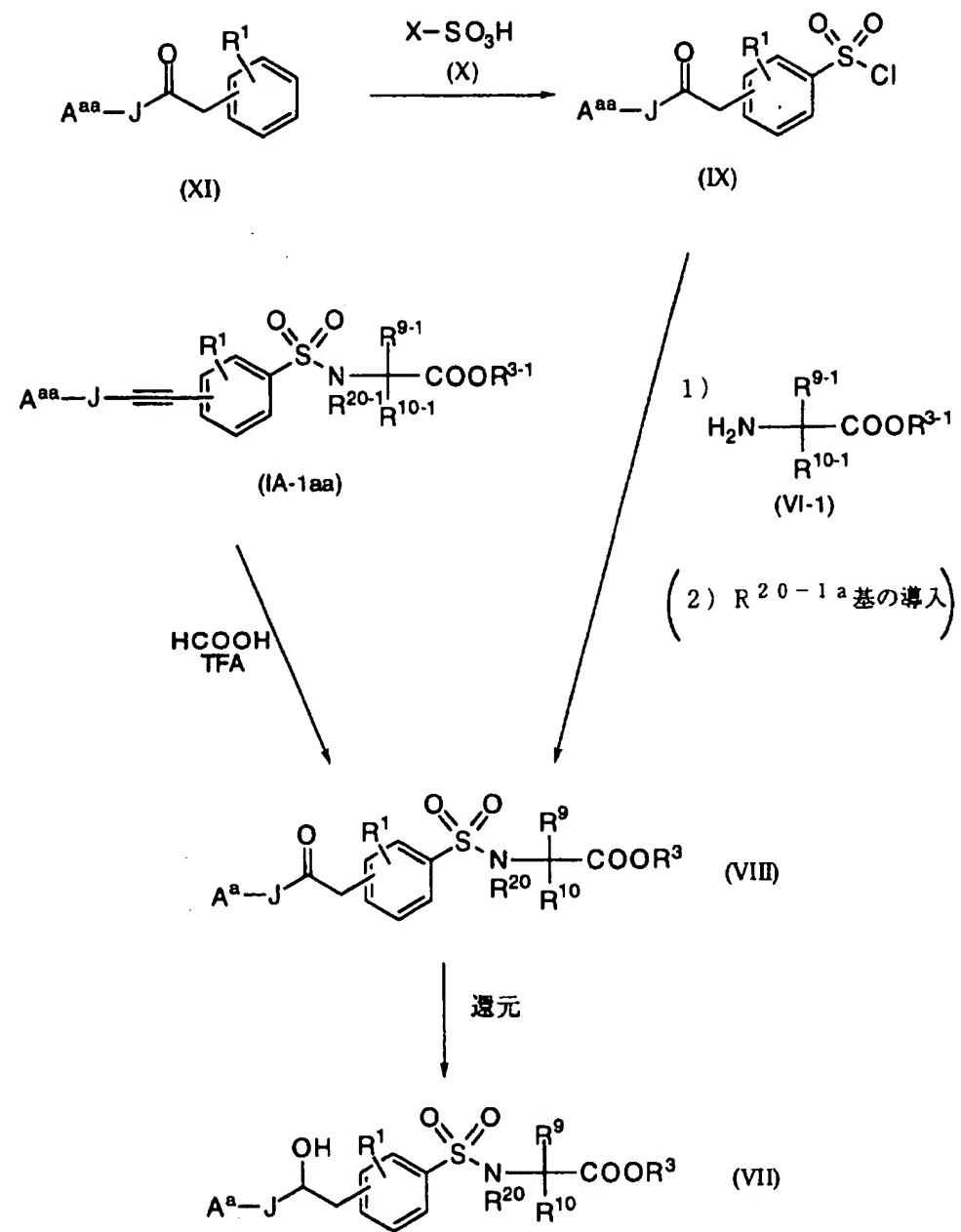
また、ヒドロキシルアミンの保護基としては *t*-ブチル基およびベンジ  
ル基以外にも、容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定され  
ない。例えば  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OCH}_3$ 、*t*-ブトキシカルボニル基またはベ  
10 ジルオキシカルボニル基等が用いられる。また、これらの保護基を使  
い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造される。

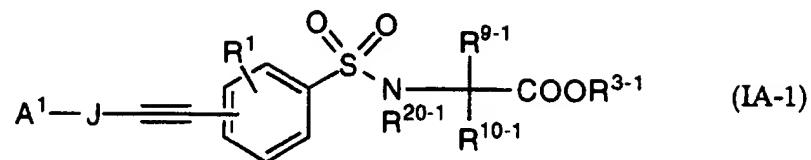
一般式 (II)、(III-1-1)、(III-1-2)、(VII)、(IA-  
1a) および (IB-4) で示される化合物は公知の方法、次に示される  
反応工程式 1 ~ 5 によって示される方法または実施例に記載した方法によ  
15 り製造することができる。

反応工程式 1

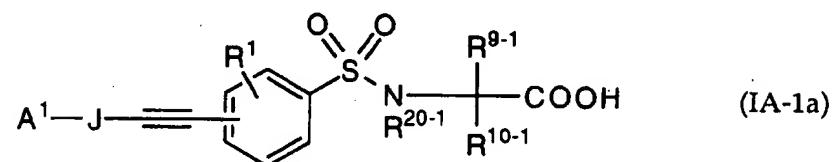
反応工程式 2

## 反応工程式 3

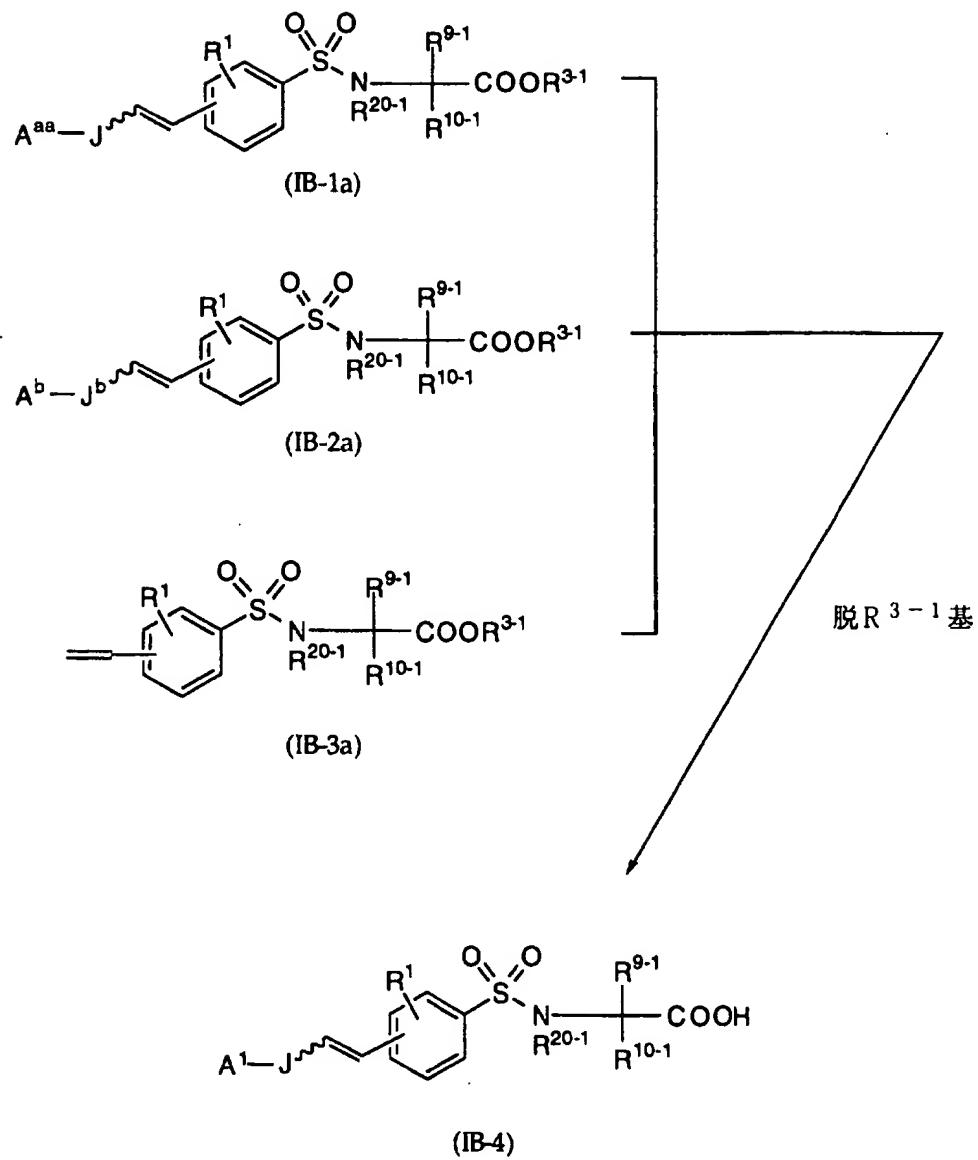


反应工程式 4

↓ 脱  $R^{3-1}$  基



## 反応工程式 5



反応工程式中、 $\text{R}^{20-3-1}$  基は  $\text{C} 1 \sim 4$  アルキル基、 $\text{C} 1 \sim 8$  アルコキシカルボニル基、フェニル基で置換された  $\text{C} 1 \sim 4$  アルコキシカルボニル基、あるいは水酸基、 $\text{C} 1 \sim 4$  アルコキシ基、ベンゾイルオキシ基、  
5  $-\text{COOR}^{2-1}$  基、 $-\text{NR}^{2-2}\text{R}^{2-3}$  基、炭素環および複素環から選ばれる基で置換された  $\text{C} 1 \sim 8$  アルキル基を表わす。ただし、 $-\text{COOH}$  基、水酸

基またはアミノ基を含有する基の場合は、それぞれ塩基分解で除去される基で保護された-COOH基、水酸基またはアミノ基を含有する基を表わす。また、A<sup>aa</sup>はA<sup>a</sup>と同じ意味を表わすが、A<sup>a</sup>中の炭素環または複素環の置換基である-COOH基、水酸基またはアミノ基はそれぞれ保護された-COOH基、水酸基またはアミノ基を表わす。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

前記反応工程式の各反応は公知の方法により行なわれる。前記反応工程式において、出発物質として用いる一般式(V)または一般式(XI)で示される化合物はそれ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に10 製造することができる。また、本発明における他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるかまたは公知の方法により製造することができる。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

#### [薬理活性]

20 一般式(I)で示される本発明化合物がマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害活性を有することは、以下の実験によって証明された。

##### (1) ゼラチナーゼA阻害活性

#### [実験方法]

ヒト正常皮膚線維芽細胞(HNDF)より精製されたプロゼラチナーゼ25 A(7μl)のアッセイバッファー(90μl)溶液に10mMのp-ア

ミノフェニル水銀アセテート (APMA) (10  $\mu$ l) を加えて、37°C で 1 時間ブレインキュベーションし、酵素を活性化した。

合成基質 (MOCAc-Pro-Leu-Gly-A<sub>2</sub>pr(Dnp)-Ala-Arg-NH<sub>2</sub>) (890  $\mu$ l ; 最終濃度13.5  $\mu$ M) および種々の濃度の被験化合物の溶液あるいは被験化合物を添加しない溶液 (10  $\mu$ l) を37°Cで5分間ブレインキュベーションした。そこに、上記で調製した活性化酵素 (7  $\mu$ l/tube, 100  $\mu$ l) を加えて、37°Cで20分間インキュベーションし、その後、0.1 M酢酸ナトリウムバッファー (2ml ; pH 4.0) を加えて酵素反応を止めた。ゼラチナーゼ活性を反応溶液の蛍光強度 ( $E_x = 328\text{ nm}$  と  $E_m = 393\text{ nm}$ ) を測定することにより算出した。結果を表23に示す。

表 2.3

実施例番号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
2 (1)	0. 013
2 (4)	0. 0065
2 (18)	0. 011
2 (27)	0. 0033
3 (1)	0. 0062
6 (1)	0. 0012
6 (2)	0. 0002
6 (4)	0. 0007
6 (11)	0. 0024
6 (1)	0. 0008
10	0. 0075
10 (3)	0. 0004
10 (4)	0. 0007

## (2) コラゲナーゼ阻害活性

## [実験方法]

ヒト正常皮膚線維芽細胞 (H N D F) より精製されたプロコラゲナーゼ (5  $\mu$  l) のアッセイバッファー (1 0 5  $\mu$  l) 溶液に 1 m g / m l のト 5 リプシン (4 5  $\mu$  l) を加えて、3 7 °Cで 1 分間プレインキュベーションし、酵素を活性化した。その溶液に、5 m g / m l の大豆トリプシン阻害剤 (soybean trypsin inhibitor) (S B T I ; 5 0  $\mu$  l) を添加して、トリプシンを不活性化した。合成基質 (Ac-Pro-Leu-Gly-[2-mercaptop-4-methyl-pentanoyl]-Leu-Gly-OEt) (1 0 5  $\mu$  l ; 最終濃度1.33m M) および種々の 10 濃度の被験化合物の溶液あるいは被験化合物を添加しない溶液(2 0  $\mu$  l) を 2 6 °Cで 5 分間プレインキュベーションした。そこに、上記で調製した活性化酵素 (7 5  $\mu$  l / tube, 5 0  $\mu$  l) を加えて、2 6 °Cで 1 0 分間インキュベーションした。この 1 0 分間に計 4 0 ポイントの 3 2 4 n m の吸光度を測定し、そのうちの 3 0 ポイントでの V m a x を測定値とした。 15 結果を表 2 4 に示す。

表 2 4

実施例番号	I C <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
6 (1 7)	0. 0 6 3
6 (1 9)	0. 0 6 5
1 0 (1 3)	0. 2 9

## 20 [毒性]

本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するため

に十分安全であると判断できる。

〔医薬品への適用〕

ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、マトリックスメタロプロテイナーゼ、例えばゼラチナーゼ、ストロムライシンまたはコラゲナーゼ等を阻害することで、リュウマチ、骨関節炎、病的骨吸収、骨粗鬆症、歯周病、間質性腎炎、動脈硬化、肺気腫、肝硬変、角膜損傷、ガン細胞の転移浸潤や増殖の疾患、自己免疫疾患（クローン病、シュグレン病等）、白血球系の細胞の血管遊出や浸潤による疾患、血管新生等の予防および／または治療に有用である。

一般式（I）で示される本発明化合物、その非毒性の塩、酸付加塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1 mg から 1000 mg の範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1 mg から 100 mg の範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐

剤等として用いられる。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

5 このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミニウムマグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばス  
10 テアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質の  
15 フィルムで被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤  
20 (例えば、精製水、エタノール) に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿润剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれ

る。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80 (登録商標) 等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤 (例えば、ラクトース) 、溶解補助剤 (例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸) のような補助剤を含んでいてよい。これらはバクテリア保留フィルターを通過する、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥品の使用前に、無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外溶液剤、軟膏、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および膣内投与のためのペッサリー等が含まれる。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

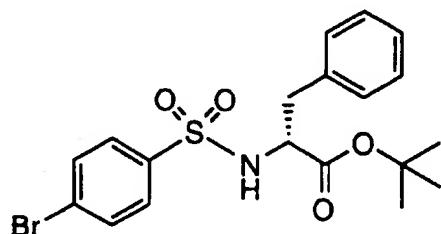
クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を  
5 示している。

参考例1

N-(4-ブロモフェニルスルホニル)-D-フェニルアラニン・t-ブチルエステル

10



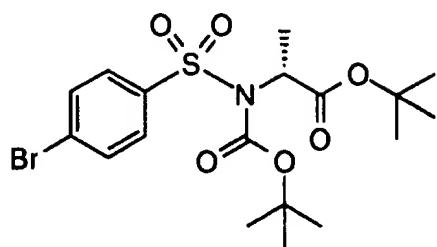
4-ブロモベンゼンスルホニルクロリド (1.28 g) を、氷冷下、D-フェニルアラニン・t-ブチルエステル (1.29 g) のピリジン (10 ml) 溶液に徐々に加えた。混合物を氷浴からはずし、室温で1時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、酢酸エチルに溶解し、1N塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 5:1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (1.83 g) を得た。

20 TLC: R<sub>f</sub> 0.37 (ヘキサン:酢酸エチル = 3:1);  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.60(2H, d, J=8.8Hz), 7.56(2H, d, J=8.8Hz), 7.25(3H, m), 7.13(2H, m), 5.09(1H, d, J=9.4Hz), 4.08(1H, dt, J=9.4Hz, 6.4Hz), 3.01

(2H,d,J=6.4Hz), 1.24(9H,s)。

参考例2

N - (4 - ブロモフェニルスルホニル) - N - t - プトキシカルボニル -  
5 D - アラニン · t - プチルエステル

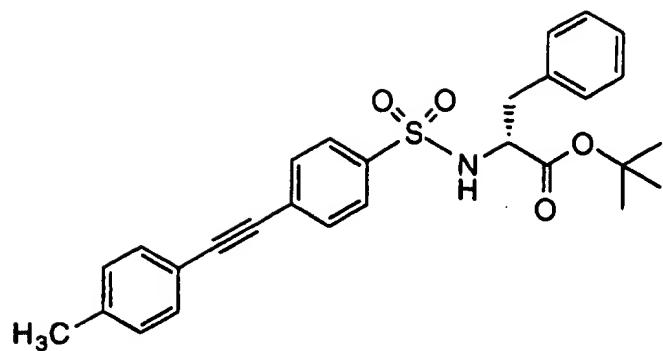


4 - ブロモベンゼンゼンスルホニルクロリドおよびD - アラニン · t - プチ  
10 ルエステルを用いて参考例1と同様にして得たN - (4 - ブロモフェニル  
スルホニル) - D - アラニン · t - プチルエステル (8.0 g) 、ジ - t -  
15 プチルジカルボネート (5.6m l) 、4 - (ジメチルアミノ) ピリジン  
(26.9mg) およびアセトニトリル (50m l) を0°Cで混合し、室温  
で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで抽出した。抽出液  
を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マ  
15 グネシウムで乾燥後、濃縮して、次の物性値を有する標題化合物 (10.8 g)  
を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)。

20 実施例1

N - [ 4 - [ 2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] - D - フェニルアラニン · t - プチルエステル



参考例 1 で製造した化合物 (440mg)、4-メチルフェニルアセチレン (133μl)、10% パラジウム炭素 (42mg)、トリフェニルホスフィン (42mg)、ヨウ化第一銅 (7.6mg)、アセトニトリル (1.25ml) およびトリエチルアミン (2.5ml) の混合物を、アルゴン霧囲気下、3 時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、不溶物をろ却し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (456mg) を得た。

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.73(2H,d,J=8.8Hz), 7.55(2H,d,J=8.8Hz), 7.43(2H,d,J=8.3Hz), 7.25-7.10(7H,m), 5.10(1H,d,J=9.0Hz), 4.09(1H,dt,J=9.0Hz, 6.1Hz), 3.03(2H,d,J=6.1Hz), 2.39(3H,s), 1.24(9H,s)。

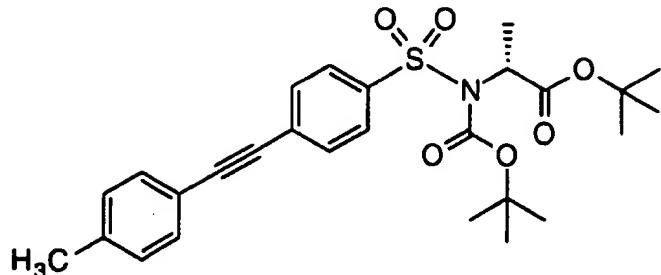
15 実施例 1 (1) ~ 1 (3.4)

4-プロモベンゼンスルホニルクロリド、相当するアミノ酸誘導体および相当するアセチレン誘導体を用いて、参考例 1 または参考例 2、および実施例 1 と同様に操作して、次の化合物を得た。

実施例 1 (1)

N - [ 4 - [ 2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] - N - t - プトキシカルボニル - D - アラニン · t - プチルエステル

5



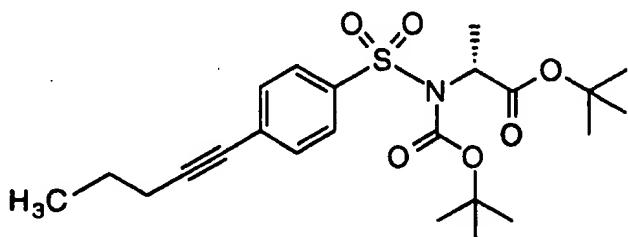
T L C : R<sub>f</sub> 0.18 (ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1) ;

N M R ( CDCl<sub>3</sub> ) : δ 7.97(2H,d,J=8.6Hz), 7.62(2H,d,J=8.6Hz),  
 7.44(2H,d,J=8.0Hz), 7.18(2H,d,J=8.0Hz), 5.06(1H,q,J=6.8Hz), 2.39(3H,s),  
 10 1.64(3H,d,J=6.8Hz), 1.45(9H,s), 1.33(9H,s)。

実施例 1 (2)

N - [ 4 - (1 - ペンチニル) フェニルスルホニル] - N - t - プトキシカルボニル - D - アラニン · t - プチルエステル

15

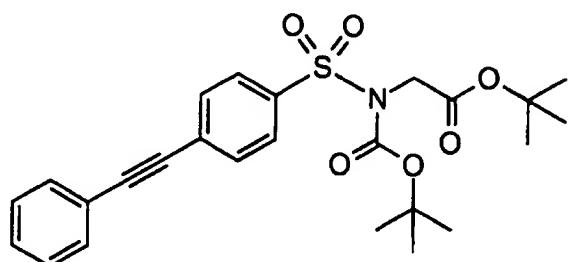


T L C : R<sub>f</sub> 0.60 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.93(2H,d,J=8.6Hz), 7.50(2H,d,J=8.6Hz), 5.05(1H,q,J=6.0Hz), 2.43(2H,t,J=6.0Hz), 1.65(5H,m), 1.43(9H,s), 1.33(9H,s), 1.06(3H,t,J=6.0Hz)。

5 実施例1 (3)

N-[4-(2-フェニルエチニル)フェニルスルホニル]-N-*t*-ブトキシカルボニルグリシン・*t*-ブチルエステル



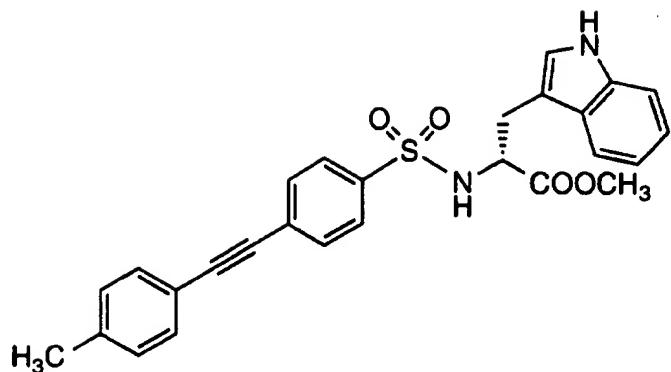
10

TLC: R<sub>f</sub> 0.27 (ヘキサン:酢酸エチル=9:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.05(2H,d,J=8.2Hz), 7.65(2H,d,J=8.2Hz), 7.61-7.50(2H,m), 7.44-7.34(3H,m), 4.47(2H,s), 1.49(9H,s), 1.34(9H,s)。

15 実施例1 (4)

N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-トリプトファン・メチルエステル

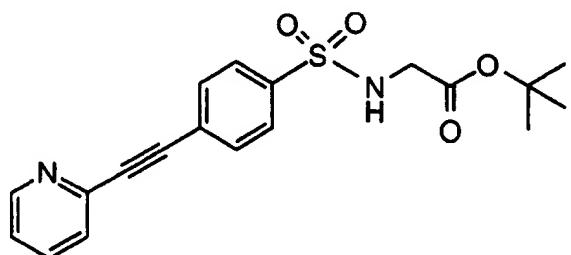


TLC : Rf 0.34 (クロロホルム:酢酸エチル = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.83(1H,s), 8.60(1H,d,J=8.8Hz), 7.59(2H,d,J=8.8Hz), 7.53(2H,d,J=8.8Hz), 7.49(2H,d,J=8.2Hz), 7.36-7.22 (4H,m), 7.10-6.90(3H,m), 4.08-3.94(1H,m), 3.36(3H,s), 3.07(1H,dd,J=6.8Hz,14.4Hz), 2.90(1H,dd,J=8.0Hz,14.4Hz), 2.35(3H,s)。

#### 実施例 1 (5)

10 N-[4-[2-(ピリジン-2-イル)エチニル]フェニルスルホニル]グリシン・t-ブチルエステル



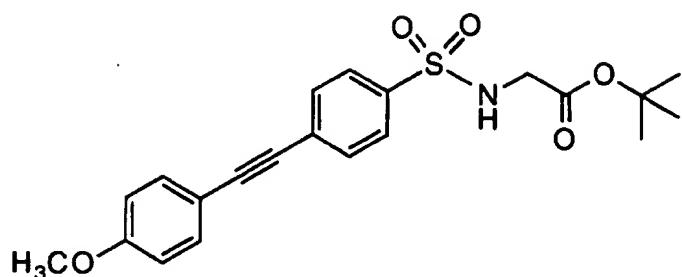
15 TLC : Rf 0.23 (ヘキサン:酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.64(1H,m), 7.85(2H,d,J=8.6Hz), 7.75-7.70(3H,m), 7.56(1H,m), 7.30(1H,m), 5.06(1H,t,J=5.5Hz), 3.65(2H,d,J=5.5Hz), 1.36

(9H,s)。

実施例 1 (6)

15 N - [ 4 - [ 2 - (4 - メトキシフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] グリシン・t-ブチルエステル

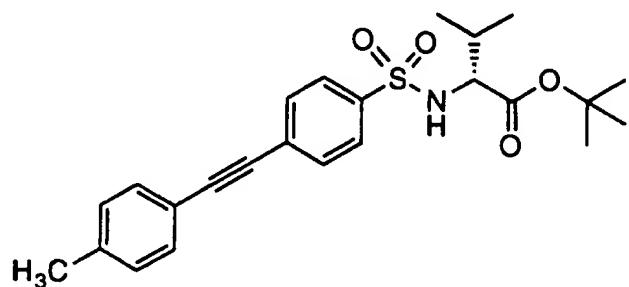


TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.81(2H,d,J=8.6Hz), 7.61(2H,d,J=8.6Hz), 7.48(2H,d,J=8.8Hz), 6.90(2H,d,J=8.8Hz), 5.05(1H,t,J=5.4Hz), 3.84(3H,s), 3.69(2H,d,J=5.4Hz), 1.36(9H,s)。

実施例 1 (7)

15 N - [ 4 - [ 2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] -D-バリン・t-ブチルエステル



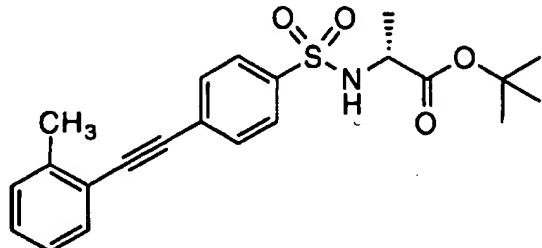
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.80(2H,d,J=8.2Hz), 7.59(2H,d,J=8.2Hz), 7.43(2H,d,J=8.5Hz), 7.17(2H,d,J=8.5Hz), 5.13(1H,d,J=9.5Hz), 3.63(1H,dd,J=9.5,5.1Hz), 2.38(3H,s), 2.04(1H,m), 1.24(9H,s), 1.00(3H,d,J=6.4Hz), 0.84(3H,d,J=6.4Hz)。

5

実施例1 (8)

N - [ 4 - [ 2 - (2 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] - D - アラニン · t - プチルエステル

10



15

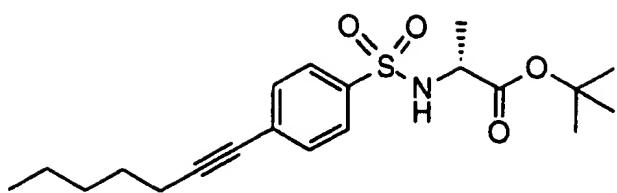
TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (ヘキサン : �酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.83(2H,d,J=8.5Hz), 7.62(2H,d,J=8.5Hz), 7.55-7.15(4H,m), 5.30(1H,d,J=8.4Hz), 3.88(1H,dt,J=7.2,8.4Hz), 2.51(3H,s), 1.36(3H,d,J=7.2Hz), 1.32(9H,s)。

実施例1 (9)

N - [ 4 - (1 - ヘプテニル) フェニルスルホニル] - D - アラニン · t - プチルエステル

20

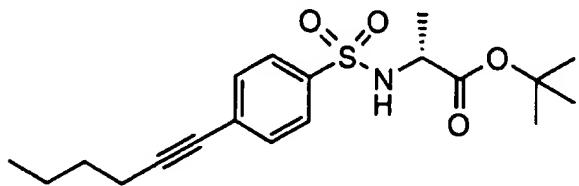


TLC : Rf 0.36 (ヘキサン:酢酸エチル = 4 : 1) ;

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.69(2H,d,J=8.0Hz), 7.40(2H,d,J=8.0Hz), 5.11-  
 (1H,br.), 3.61-3.87(1H,m), 2.36(2H,t,J=7.0Hz), 1.14-1.63 (6H,m), 1.33  
 (3H,d,J=7.0Hz), 1.28(9H,s), 0.89(2H,t,J=7.0Hz)。

実施例1(10)

10 N- [4 - (1 - ヘキシニル) フェニルスルホニル] - D - アラニン · t  
 - プチルエステル

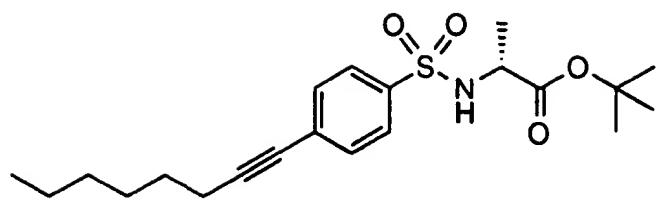


TLC : Rf 0.40 (ヘキサン:酢酸エチル = 3 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.69(2H,d,J=9.0Hz), 7.41(2H,d,J=9.0Hz), 5.11-  
 5.23(1H,br.), 3.70-3.87(1H,m), 2.37(2H,t,J=7.0Hz), 1.33-1.62 (4H,m), 1.29  
 (3H,d,J=7.0Hz), 1.24(9H,s), 0.89(2H,t,J=7.0Hz)。

実施例1(11)

20 N- [4 - (1 - オクチニル) フェニルスルホニル] - D - アラニン · t  
 - プチルエステル

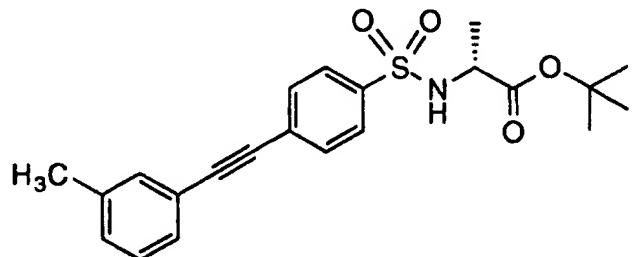


T L C : R f 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

N M R (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.74(2H,d,J=8.0Hz), 7.46(2H,d,J=8.0Hz),  
 5 5.22(1H,d,J=8.0Hz), 3.72-3.92(1H,m), 2.40(2H,t,J=7.0Hz), 1.13-1.68(8H,m),  
 1.33(3H,d,J=7.0Hz), 1.28(9H,s), 0.89(2H,t,J=7.0Hz)。

実施例1 (12)

N - [ 4 - [ 2 - (3 - メチルフェニル) エチニル ] フェニルスルホニ  
 10 ル ] - D - アラニン · t - プチルエステル



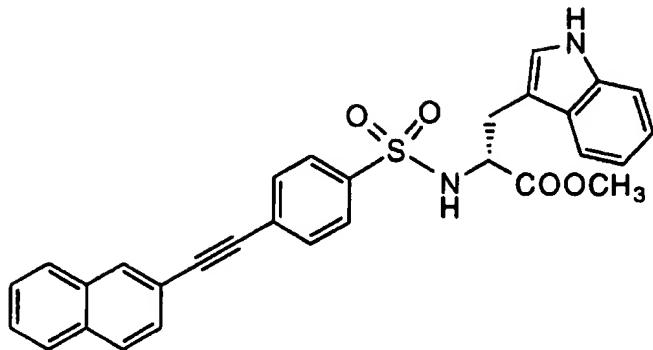
T L C : R f 0.47 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

15 N M R (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.82(2H,d,J=8.6Hz), 7.62(2H,d,J=8.6Hz), 7.40-  
 7.15(4H,m), 5.26(1H,d,J=8.6Hz), 3.88(1H,dt,J=7.2,8.6Hz), 2.36(3H,s), 1.36  
 (3H,d,J=7.2Hz), 1.31(9H,s)。

実施例1 (13)

N-[4-[2-(2-ナフチル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-トリプトファン・メチルエステル

5



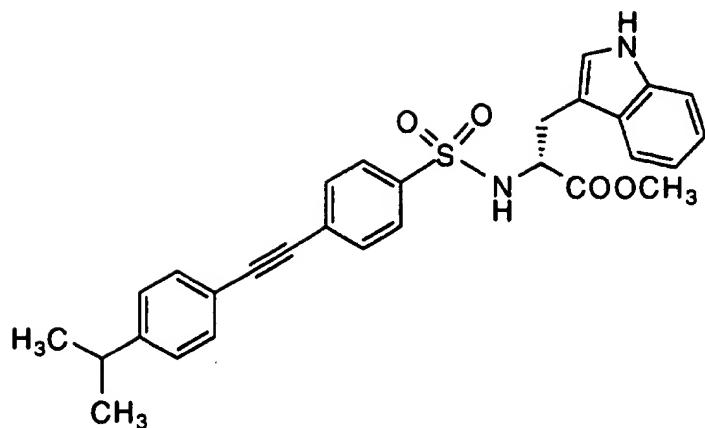
TLC: R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム:酢酸エチル=9:1) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.32-7.98(2H,m), 7.95-7.75(3H,m), 7.68(1H,d, J=7.7Hz), 7.62-7.40(6H,m), 7.38-6.90(5H,m), 5.18(1H,d,J=8.8Hz), 4.36-4.20(1H,m), 3.49(3H,s), 3.36-3.15(2H,m)。

実施例1 (14)

N-[4-[2-(4-イソブチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-トリプトファン・メチルエステル

15



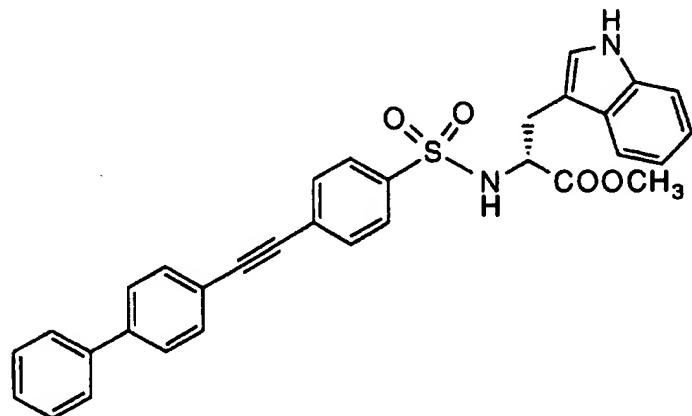
TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.05(1H, s), 7.65(2H, d, J=8.0Hz), 7.55-7.38(5H, m),  
 7.36-6.95(6H, m), 5.17(1H, d, J=9.0Hz), 4.35-4.20(1H, m), 3.48(3H, s), 3.38-  
 5 3.10(2H, m), 3.02-2.82(1H, m), 1.26(6H, d, J=6.7Hz)。

実施例 1 (15)

N - [4 - [2 - (1, 1' - ビフェニル - 4 イル) エチニル] フェニル  
 スルホニル] - D - トリプトファン・メチルエステル

10



TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

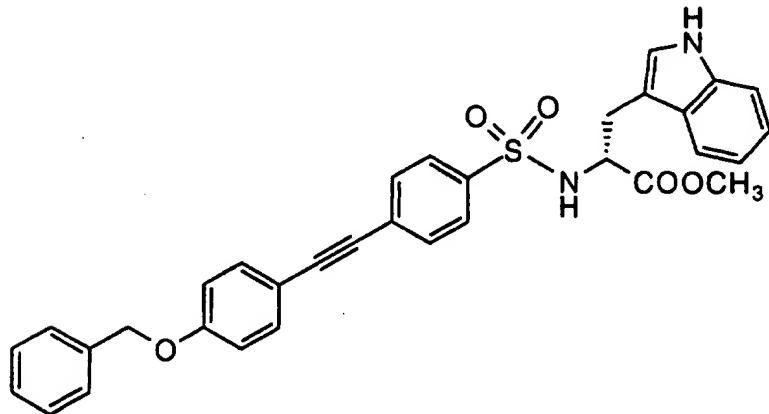
N M R (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.82(1H,s), 8.60(1H,d,J=8.4Hz), 7.78(2H,d,J=8.6Hz), 7.68(2H,d,J=8.6Hz), 7.63-7.25(14H,m), 7.14-6.90(3H,m), 4.12-3.95(1H,m), 3.38(3H,s), 3.09(1H,dd,J=6.8,14.2Hz), 2.92 (1H,dd, J=8.0, 14.2Hz)。

5

実施例 1 (1.6)

N - [4 - [2 - (4 - ベンジルオキシフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] - D - トリプトファン・メチルエステル

10



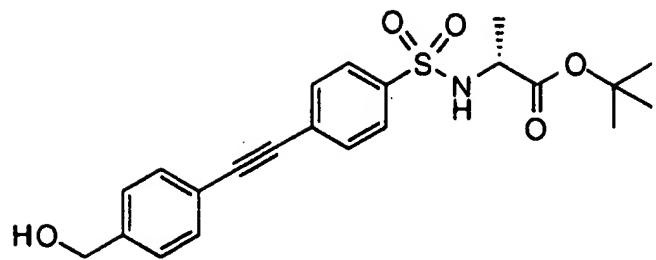
10

T L C : R f 0.35 (クロロホルム : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

N M R (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.82(1H,s), 8.58(1H,d,J=6.4Hz), 7.62-7.22(13H,m), 7.16-6.82(5H,m), 5.16(2H,s), 4.12-3.92(1H,m), 3.36(3H,s), 15 - 3.08(1H,dd,J=6.4,14.6Hz), 2.91(1H,dd,J=7.4,14.6Hz)。

実施例 1 (1.7)

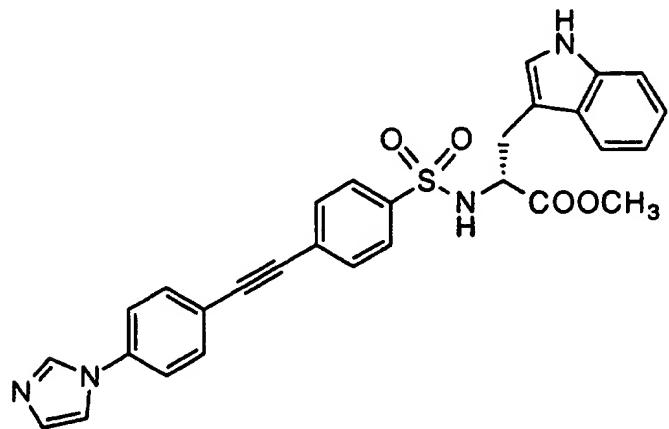
N - [4 - [2 - (4 - ヒドロキシメチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] - D - アラニン・t - ブチルエステル



TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム:酢酸エチル = 9 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.82(2H,d,J=8.5Hz), 7.62(2H,d,J=8.5Hz), 7.54(2H,  
 5 d,J=8.1Hz), 7.38(2H,d,J=8.1Hz), 5.29(1H,d,J=8.4Hz), 4.74(2H,d, J=5.0Hz),  
 3.96-3.80(1H,m), 1.90-1.74(1H,m), 1.36(3H,d,J=7.1Hz), 1.31(9H, s)。

### 実施例1 (18)

N - [4 - [2 - (4 - イミダゾリルフェニル) エチニル] フェニルスル  
 10 ホニル] - D - トリプトファン・メチルエステル

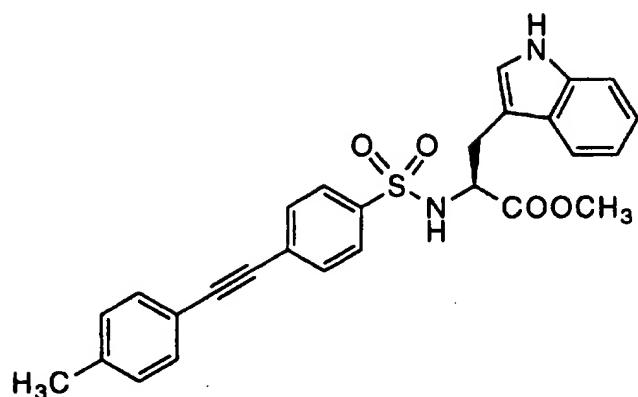


TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム:メタノール = 95 : 5) ;  
 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.18(1H,s), 7.90(1H,s), 7.80-7.60(4H,m), 7.58-  
 7.00(11H,m), 5.29(1H,d,J=8.4Hz), 4.37-4.20(1H,m), 3.49(3H,s), 3.40-

3.10(2H,m)。

実施例1 (19)

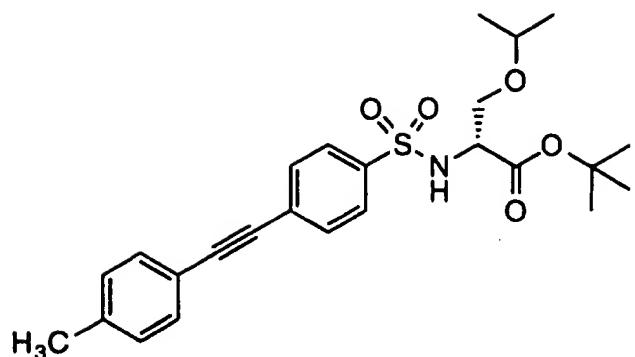
5 N - [ 4 - [ 2 - ( 4 - メチルフェニル ) エチニル ] フェニルスルホニル ] - L - トリプトファン・メチルエステル



10 T L C : R f 0.34 (クロロホルム : 酢酸エチル = 9 : 1) ;  
 N M R ( DMSO-d<sub>6</sub> ) : δ 10.83(1H,s), 8.60(1H,d,J=8.8Hz), 7.59  
 (2H,d,J=8.8Hz), 7.53(2H,d,J=8.2Hz), 7.49(2H,d,J=8.2Hz), 7.36-7.22 (4H,m),  
 7.10-6.90(3H,m), 4.08-3.94(1H,m), 3.36(3H,s), 3.07(1H,dd,J=6.8,14.4Hz),  
 2.90(1H,dd,J=8.0,14.4Hz), 2.35(3H,s)。

15 実施例1 (20)

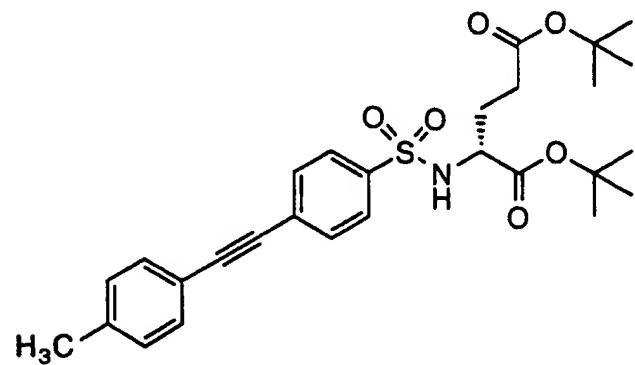
N - [ 4 - [ 2 - ( 4 - メチルフェニル ) エチニル ] フェニルスルホニル ] - 3 - t - ブトキシ - D - プロピオン酸・ t - ブチルエステル



N M R (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.82(2H,d,J=8.2Hz), 7.60(2H,d,J=8.2Hz), 7.43  
 (2H,d,J=8.5Hz), 7.17(2H,d,J=8.5Hz), 5.47(1H,d,J=9.5Hz), 4.00(1H,dt,J=9.5,  
 5.2Hz), 3.69(1H,dd,J=3.2,8.0Hz), 3.52(1H,dd,J=3.2,8.0Hz), 2.38(3H,s), 1.32  
 (9H, s), 1.10(9H,s)。

実施例1 (2.1)

N - [ 4 - [ 2 - ( 4 - メチルフェニル ) エチニル ] フェニルスルホニ  
 10 ル ] - D - グルタミン酸・ジ - t - プチルエステル

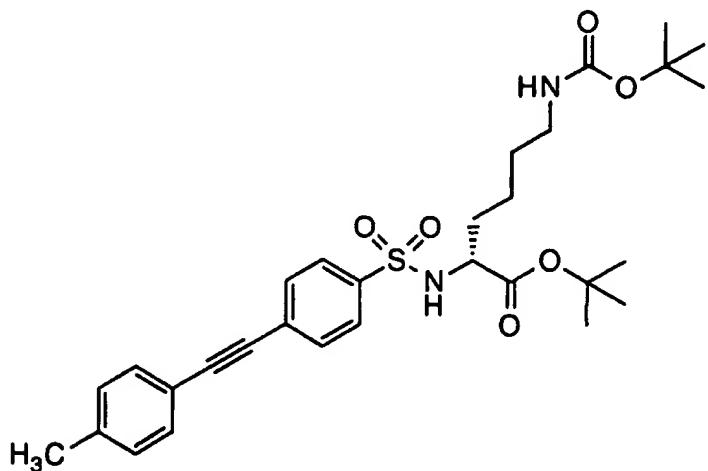


N M R (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.79(2H,d,J=8.2Hz), 7.58(2H,d,J=8.2Hz), 7.43  
 15 (2H,d,J=8.5Hz), 7.17(2H,d,J=8.5Hz), 5.24(1H,d,J=9.5Hz), 3.83(1H,m),

3.08(2H,m), 2.5-2.3(5H,m), 2.04(1H,m), 1.77(1H,m), 1.45(9H,s), 1.27(9H,s)。

実施例 1 (2.2)

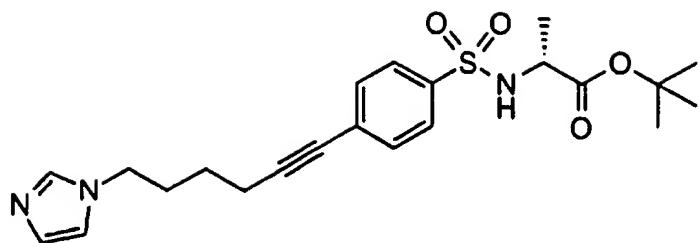
N - [ 4 - [ 2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] - t - プトキシカルボニル - D - リジン・t - プチルエステル



N M R (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.80(2H,d,J=8.2Hz), 7.60(2H,d,J=8.2Hz), 7.43(2H, d,J=8.5Hz), 7.17(2H,d,J=8.5Hz), 5.23(1H,d,J=9.5Hz), 4.56(1H,m), 3.77(1H, m), 3.08(2H,m), 2.38(3H,s), 1.9-1.3(6H,m), 1.45(9H,s), 1.26(9H,s)。

実施例 1 (2.3)

N - [ 4 - (6 - イミダゾリル - 1 - ヘキシニル) フェニルスルホニル] - D - アラニン・t - プチルエステル

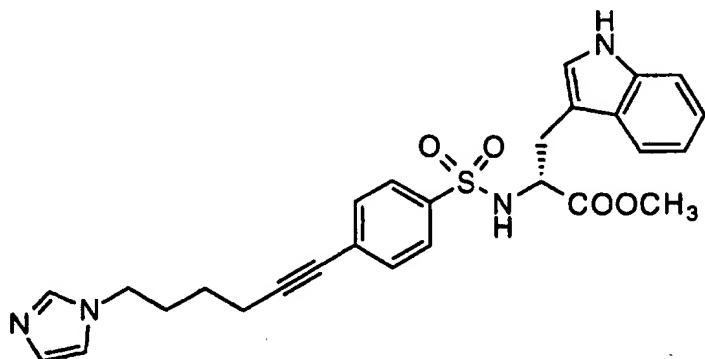


TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.76(2H,d,J=8.3Hz), 7.50(1H,s), 7.46(2H,  
 5 d,J=8.3Hz), 7.08(1H,s), 6.93(1H,s), 5.36(1H,d,J=8.5Hz), 4.01(2H,t,J=6.9Hz),  
 3.95-3.78(1H,m), 2.46(2H,t,J=6.5Hz), 2.10-1.85(2H,m), 1.70-1.50(2H,m),  
 1.35(3H,d,J=7.2Hz), 1.30(9H,s)。

実施例 1 (24)

10 N-[4-(6-(4-(6-イミダゾリル-1-ヘキシニル)フェニル)スルホニル]-D-トリプトファン・メチルエステル



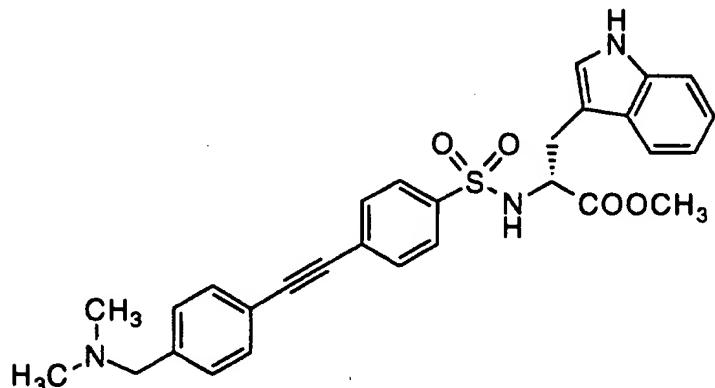
15 TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (クロロホルム : メタノール = 85 : 15) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.83(1H,s), 8.55(1H,s), 7.63(1H,s), 7.52  
 (2H,d,J=8.4Hz), 7.38(2H,d,J=8.4Hz), 7.33-7.23(2H,m), 7.19-7.14(1H,m),

7.10-6.82(4H,m), 4.12-3.88(3H,m), 3.06(1H,dd,J=7.0,14.0Hz), 2.93(1H,dd,J=7.8,14.0Hz), 2.60-2.40(2H,m), 2.00-1.75(2H,m), 1.60-1.38(2H,m)。

実施例1 (25)

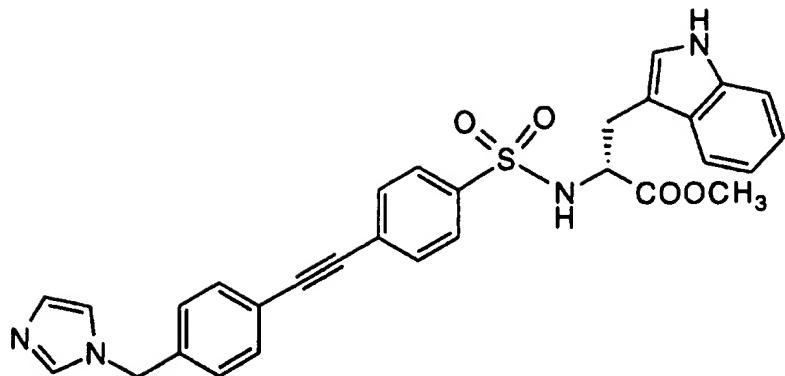
5 N-[4-[2-(4-ジメチルアミノメチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-トリプトファン・メチルエステル



10 TLC: R<sub>f</sub> 0.28 (クロロホルム:メタノール=10:1);  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.20-8.10(1H,br.), 7.65(2H,d,J=8.5Hz), 7.55-7.40(5H,m), 7.32(2H,d,J=8.5Hz), 7.35-6.95(4H,m), 5.30-5.00(1H,br.), 4.40-4.10(1H,m), 3.48(3H,s), 3.42(2H,s), 3.24(2H,d,J=6.0Hz), 2.25(6H,s)。

15 実施例1 (26)

N-[4-[2-[4-(1-イミダゾリルメチル)フェニル]エチニル]フェニルスルホニル]-D-トリプトファン・メチルエステル

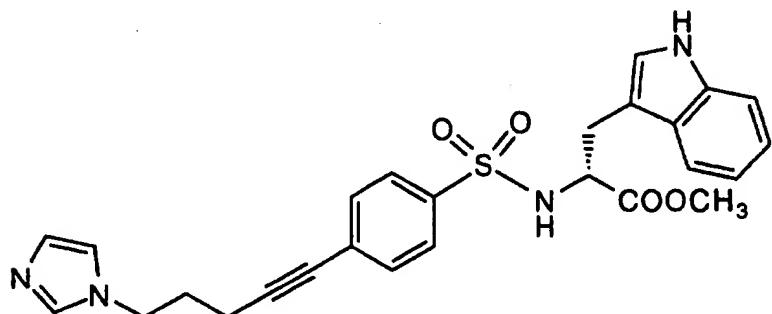


TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.83(1H, s), 8.60(1H, d, J=7.5Hz), 7.77(1H, m),  
 7.65-7.50(6H, m), 7.30(4H, d, J=8.0Hz), 7.21(1H, t, J=1.0Hz), 7.10-6.90  
 (4H, m), 5.26(2H, s), 4.10-3.90(1H, m), 3.34(3H, s), 3.08(1H, dd, J=7.0,  
 14.0Hz), 2.81(1H, dd, J=7.5, 14.0Hz)。

実施例 1 (27)

15 N-[4-[5-(1-イミダゾリル)-1-ペンチニル]フェニルスルホニル] -D-トリプトファン・メチルエステル



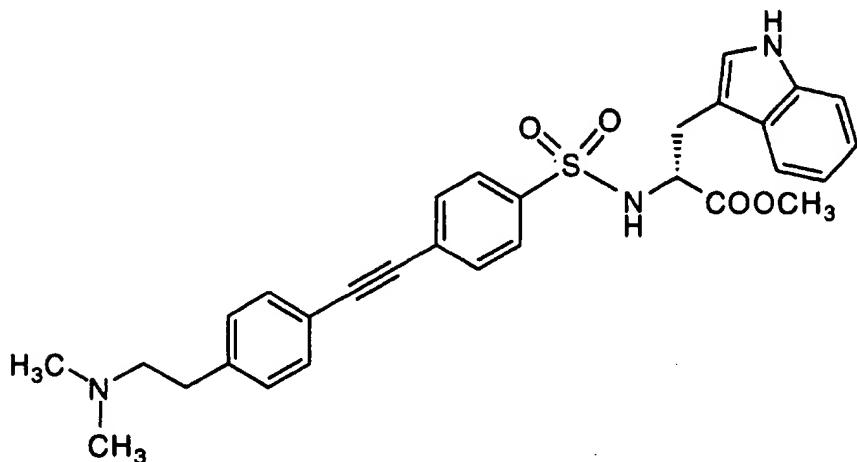
15 TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.80-8.75(1H, br.s), 7.62-7.52(3H, m), 7.44(1H, d, J=7.6Hz), 7.40-7.28(3H, m), 7.22-7.02(3H, m), 7.00-6.92(2H, m), 5.39(1H, d, J=7.0Hz), 4.34-4.20(1H, m), 4.16(2H, t, J=6.6Hz), 3.50(3H, s), 3.32-3.14(2H,

m), 2.44(2H, t, J=6.6Hz), 2.16-2.00(2H, m)。

実施例1 (28)

5 N-[4-[2-[4-(2-ジメチルアミノエチル)フェニル]エチニル]フェニルスルホニル] -D-トリプトファン・メチルエステル

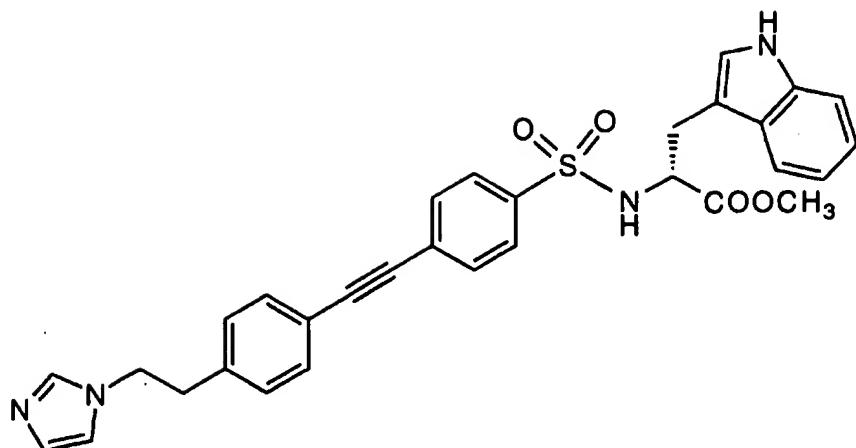


10 TLC : Rf 0.24 (クロロホルム : メタノール : 水 = 100 : 10 : 1) ;

15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.84(1H, s), 8.61(1H, d, J=8.5Hz), 7.65-6.90(13H, m), 4.10-3.90(1H, m), 3.36(3H, s), 3.08(1H, dd, J=7.0, 14.5Hz), 2.91(1H, dd, J=7.5, 14.5Hz), 2.80-2.35(4H, m), 2.19(6H, s)。

実施例1 (29)

15 N-[4-[2-[4-[2-(1-imidazolyl)ethyl]phenyl]ethyl]phenylsulfonyl] -D-トリプトファン・メチルエステル

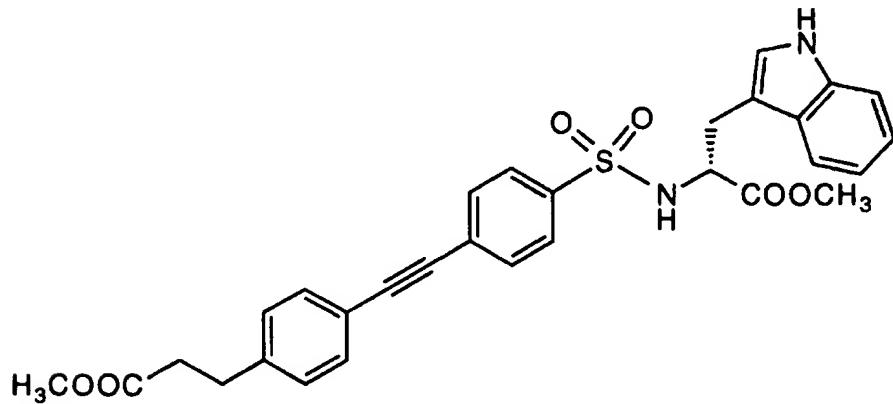


TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール : 水 = 100 : 10 : 1) ;

5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.84(1H, s), 8.61(1H, d, J=8.5Hz), 7.65-7.45(7H, m), 7.31(2H, d, J=8.0Hz), 7.24(2H, d, J=8.0Hz), 7.30-6.70(5H, m), 4.23(2H, t, J=7.0Hz), 4.10-3.90(1H, s), 3.36(3H, s), 3.20-3.00(3H, m), 2.91(1H, dd, J=8.0, 14.5Hz)。

10 実施例1 (3.0)

N - [4 - [2 - [4 - (2 - メトキシカルボニルエチル) フェニル] エチニル] フェニルスルホニル] - D - トリプトファン・メチルエステル

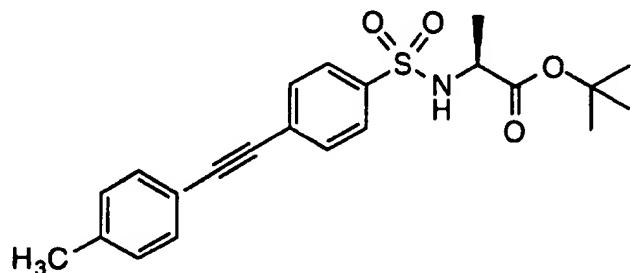


TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.08(1H, s), 7.66(2H, d, J=8.5Hz), 7.52-7.40(5H, m),  
 7.34(1H, d, J=8.0Hz), 7.21(2H, d, J=8.5Hz), 7.2-7.0(3H, m), 5.18(1H, d,  
 J=9.0Hz), 4.28(1H, dt, J=9.0, 5.5Hz), 3.68(3H, s), 3.48(3H, s), 3.25(2H, d,  
 J=5.5Hz), 2.98(2H, t, J=7.5Hz), 2.65(2H, t, J=7.5Hz)。

実施例1 (3 1)

N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-L-アラニン・t-ブチルエステル

10

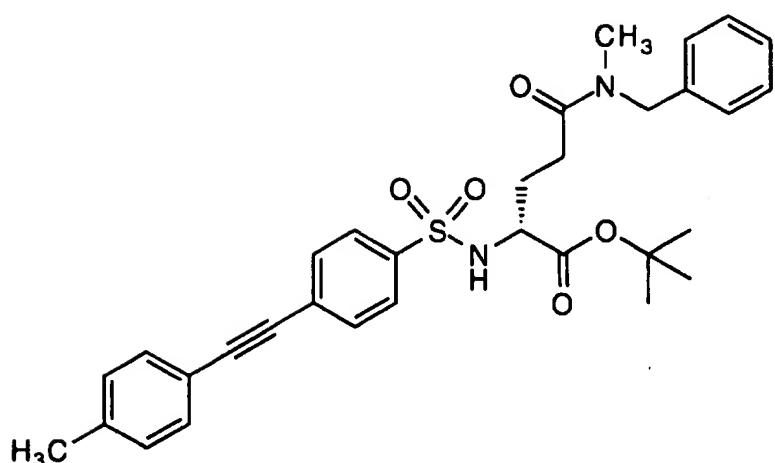


TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.82(2H, d, J=8.8Hz), 7.61(2H, d, J=8.8Hz), 7.44(2H,  
 15 d, J=8.0Hz), 7.18(2H, d, J=8.0Hz), 5.25(1H, d, J=8.4Hz), 3.96-3.78(1H, m),  
 2.38(3H, s), 1.36(3H, d, J=7.4Hz), 1.31(9H, s)。

実施例1 (3 2)

N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-N'-メチル-N'-ペンジル-D-グルタミン・t-ブチルエス

テル



TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

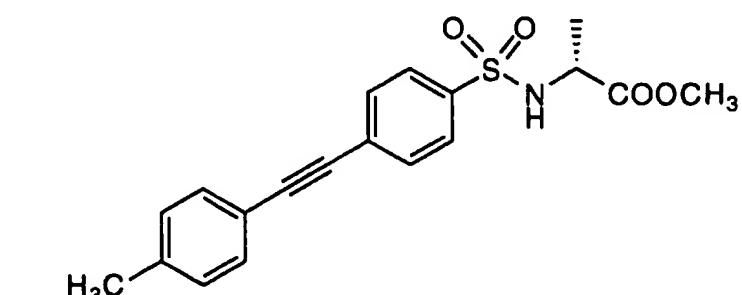
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.80 and 7.79 (total 2H, d and d, J=8.8 and 8.8Hz), 7.59 and 7.58 (total 2H, d and d, J=8.8 and 8.8Hz), 7.44 (2H, d, J=8.0Hz), 7.40-7.22 (4H, m), 7.22-7.14 (3H, m), 5.49 and 5.44 (total 1H, d and d, J=9.2 and 9.8Hz), 4.62 and 4.53 (total 2H, s and s), 3.95-3.75 (1H, m), 2.97 and 2.93 (total 3H, s and s), 2.70-2.42 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.34-2.10 (1H, m), 1.96-1.74 (1H, m), 1.27 and 1.25 (total 9H, s and s).

10

実施例 1 (33)

N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン・メチルエステル

15

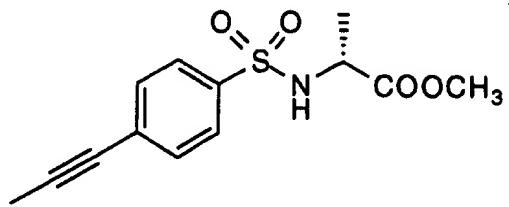


TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.81(2H, d, J=8.8Hz), 7.62(2H, d, J=8.8Hz), 7.44(2H, d, J=8.0Hz), 7.18(2H, d, J=8.0Hz), 5.27(1H, d, J=8.6Hz), 4.10-3.93(1H, m), 3.56(3H, s), 2.38(3H, s), 1.40(3H, d, J=7.0Hz)。

5 実施例1 (3-4)

N - [4 - (1 - プロピニル) フェニルスルホニル] - D - アラニン · メチルエステル



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

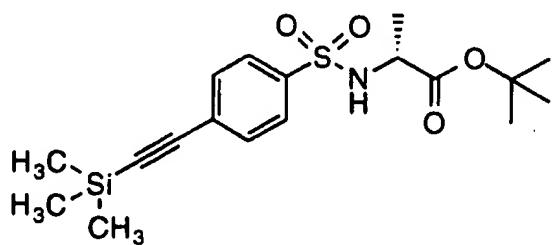
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.75(2H, d, J=8.4Hz), 7.48(2H, d, J=8.4Hz), 5.21(1H, br.d, J=8.4Hz), 3.99(1H, dq, J=8.4, 7.2Hz), 3.55(3H, s), 2.08(3H, s), 1.39(3H, d, J=7.2Hz)。

15

参考例3

N - [4 - (トリメチルシリルエチニル) フェニルスルホニル] - D - アラニン · t - ブチルエステル

20

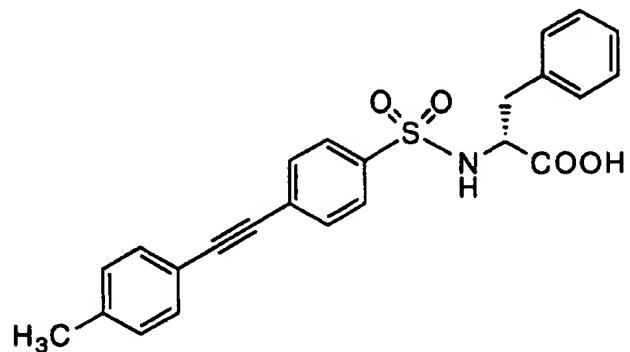


参考例 1 と同様にして製造した、N-(4-プロモフェニルスルホニル)-D-アラニン・t-ブチルエステルとトリメチルシリルアセチレンを用いて、実施例 1 と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

5     TLC : R<sub>f</sub> 0.20 (ヘキサン:酢酸エチル = 10 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.71(2H, d, J=8.0Hz), 7.48(2H, d, J=8.0Hz), 5.18  
 (1H, d, J=8.0Hz), 3.78(1H, dq, J=8.0, 7.0Hz), 1.28(3H, d, J=7.0Hz), 1.25(9H, s),  
 0.26(9H, s)。

10    実施例 2

N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-フェニルアラニン



15

実施例 1 で製造した化合物 (90 mg) のトリフルオロ酢酸 (1 ml) 溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、次の物性値を有する標題化合物 (80 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 : 水 = 100 : 20 : 10 : 1 : 1) ;

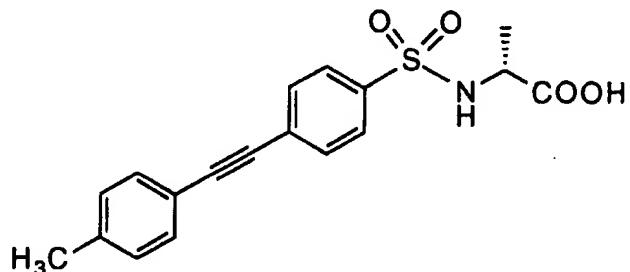
N M R (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.63(2H,d,J=8.8Hz), 7.55(2H,d,J=8.8Hz), 7.43(2H,d,J=8.0Hz), 7.30-7.00(7H,m), 5.06(1H,d,J=9.0Hz), 4.24(1H,m), 3.13(1H,dd,J=13.7Hz,5.1Hz), 3.01(1H,dd,J=13.7Hz,6.6Hz), 2.39(3H,s)。

### 5 実施例2 (1) ~ 2 (47)

実施例1 (1) ~ 1 (25) および参考例3で製造した化合物、実施例1 (26) ~ 1 (32)、1 (34) または相当する化合物を用いて、実施例2と同様の操作（酸性条件化における脱保護；例えば、トリフルオロ酢酸、塩化水素のジオキサンまたは酢酸エチル溶液、水酸化リチウムのジオキサン溶液、トリメチルシリルクロライドおよびヨウ化ナトリウム溶液）またはそれと同じ目的の操作（例えば、アルカリ加水分解）を行ない、以下の化合物を得た。

#### 実施例2 (1)

N - [ 4 - [ 2 - (4 - メチルフェニル) エチニル ] フェニルスルホニル ] - D - アラニン



T L C : R f 0.58 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 20 0. 1) ;

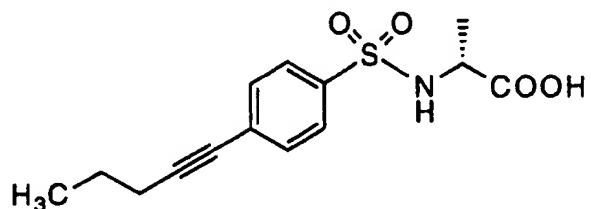
N M R (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.90-12.50(1H,br.s), 8.26(1H,d,J=8.0Hz), 7.80(2H,d,J=8.4Hz), 7.69(2H,d,J=8.4Hz), 7.48(2H,d,J=8.0Hz), 7.26(2H,d,

$J=8.0\text{Hz}$ ), 3.92-3.68(1H,m), 2.35(3H,s), 1.57(3H,d, $J=7.0\text{Hz}$ )。

実施例2 (2)

N-[4-(1-ペニチニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン

5



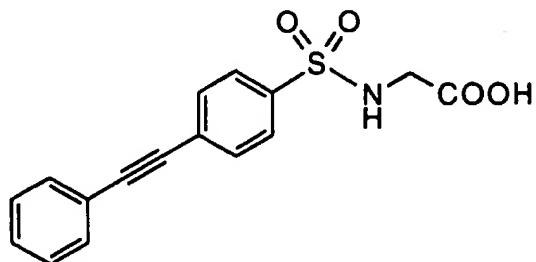
TLC: R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム:メタノール=2:1) ;

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  7.74(2H,d, $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.52(2H,d, $J=8.6\text{Hz}$ ),  
7.20-6.90(1H,br.s), 3.20(1H,m), 2.44(2H,m), 1.57(2H,m), 1.17(3H,d,  
 $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.00(3H,t, $J=7.2\text{Hz}$ )。

実施例2 (3)

N-[4-(2-フェニルエチニル)フェニルスルホニル]グリシン

15

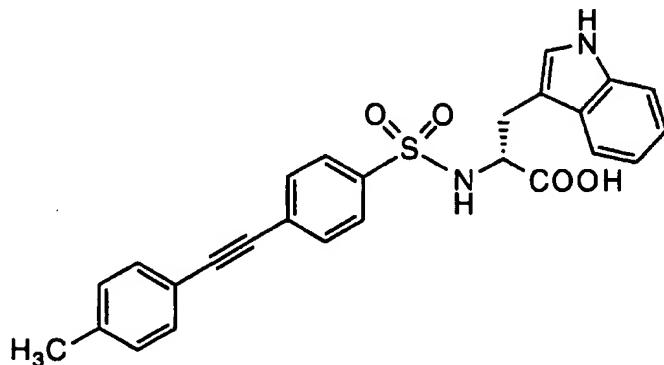


TLC: R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:  
0.1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.90-12.50(1H,br.s), 8.17(1H,t,J=6.0Hz), 7.82(2H,d,J=8.6Hz), 7.72(2H,d,J=8.6Hz), 7.66-7.52(2H,m), 7.50-7.40(3H,m), 3.62(2H,d,J=6.0Hz)。

5 実施例2 (4)

N - [ 4 - [ 2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] - D - トリプトファン



10

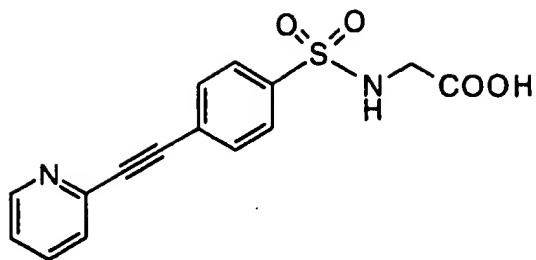
TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0. 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.72(1H,s), 7.65(2H,d,J=8.4Hz), 7.52(2H,d,J=8.4Hz), 7.47(2H,d,J=8.8Hz), 7.32-7.20(3H,m), 7.14-6.84(3H,m), 3.74-15 3.58(1H,m), 3.12(1H,dd,J=5.4Hz,14.8Hz), 3.03(1H,dd,J=6.4Hz,14.8Hz), 2.35(3H,s)。

実施例2 (5)

N - [ 4 - [ 2 - (ピリジン-2-イル) エチニル] フェニルスルホニル] グリシン

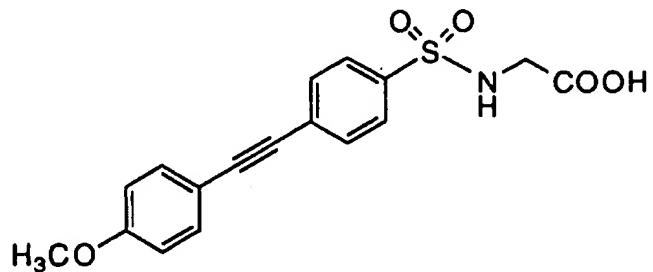
20



TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 : 水 = 50 : 10 : 1 : 1) ;  
 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.68(1H,br.s), 8.64(1H,m), 8.20(1H,t, J=6.0Hz), 7.90-7.70(6H,m), 7.45(1H,m), 3.63(2H,d,J=6.0Hz)。

実施例2 (6)

10 N-[4-[2-(4-メトキシフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]グリシン

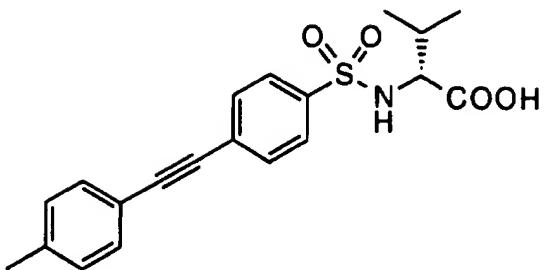


TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 : 水 = 50 : 15 : 1 : 1) ;  
 15 NMR (CD<sub>3</sub>OD+CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.86(2H,d,J=8.6Hz), 7.63(2H,d, J=8.6Hz), 7.49(2H,d,J=8.8Hz), 6.94(2H,d,J=8.8Hz), 3.85(3H,s), 3.67(2H,s)。

実施例2 (7)

N - [ 4 - [ 2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] - D - バリン

5

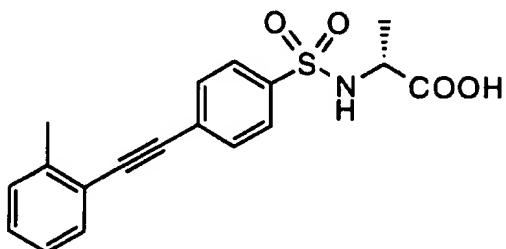


TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 100 : 0.25) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.80(2H,d,J=9.0Hz), 7.59(2H,d,J=9.0Hz), 7.43(2H,  
 d,J=9.0Hz), 7.17(2H,d,J=9.0Hz), 5.18(1H,br.d,J=10Hz), 3.71-3.86(1H,m),  
 10 2.39(3H,s), 2.00-2.21(1H,m), 0.96(3H,d,J=7.0Hz), 0.86(3H,d,J=7.0Hz)。

実施例2 (8)

N - [ 4 - [ 2 - (2 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] - D - アラニン

15



TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 : 水 = 100 :

10 : 1 : 1) ;

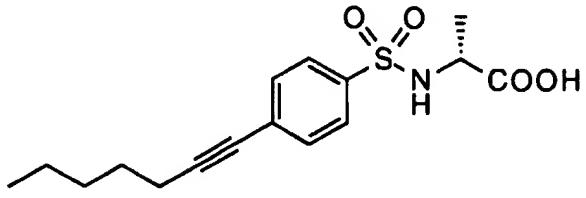
N M R (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.81(2H,d,J=8.5Hz), 7.61(2H,d,J=8.5Hz), 7.50  
(1H,d,J=7.1Hz), 7.4-7.2(3H,m), 5.33(1H,d,J=8.1Hz), 4.05(1H,m), 2.57(3H,s),  
1.44(3H,d,J=7.1Hz)。

5

実施例2 (9)

N - [4 - [4 - (1 - ヘプテニル) ] フェニルスルホニル] - D - アラ  
ニン

10



15

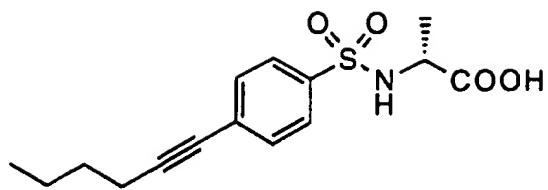
T L C : R f 0.60 (クロロホルム : メタノール = 3 : 1) ;

N M R (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.72-7.82(2H,m), 7.42-7.53(2H,m), 5.35(1H,d,  
J=8.6Hz), 4.03(1H,m), 2.42(2H,t,J=7Hz), 1.42(3H,d,J=7Hz), 1.20-1.72(6H,m),  
0.92(3H,t,J=7Hz)。

実施例2 (10)

N - [4 - [4 - (1 - ヘキシニル) ] フェニルスルホニル] - D - アラ  
ニン

20



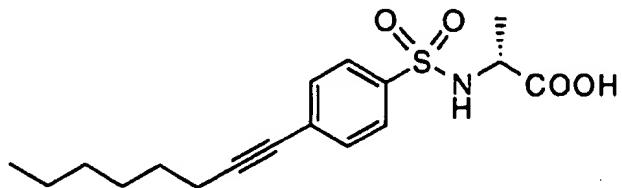
TLC : R<sub>f</sub> 0.66 (クロロホルム : メタノール = 3 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.76(2H,d,J=8Hz), 7.58(2H,d,J=8Hz), 3.89(1H,q,  
 5 J=7Hz), 2.43(2H,t,J=7Hz), 1.38-1.64(4H,m,), 1.29(3H,d,J=7Hz), 0.95(3H,t,  
 J=7Hz)。

### 実施例2 (1 1)

N-[4-(1-octynyl)フェニルスルホニル] -D-アラニン

10



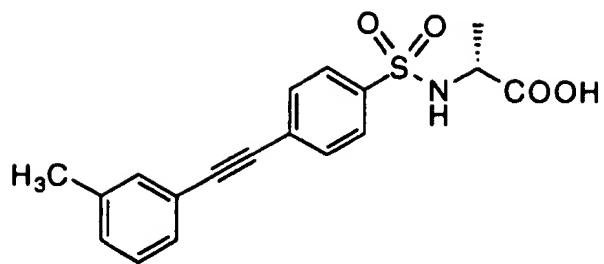
TLC : R<sub>f</sub> 0.64 (クロロホルム : メタノール = 3 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.70-7.81(2H,m), 7.42-7.53(2H,m), 5.23-5.54(1H,  
 15 m), 3.90-4.17(1H,m), 2.42(2H,t,J=7Hz), 1.42(3H,d,J=7Hz), 1.22-1.68(8H,m),  
 0.90(3H,t,J=7Hz)。

### 実施例2 (1 2)

N-[4-[2-(3-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル] -D-アラニン

20

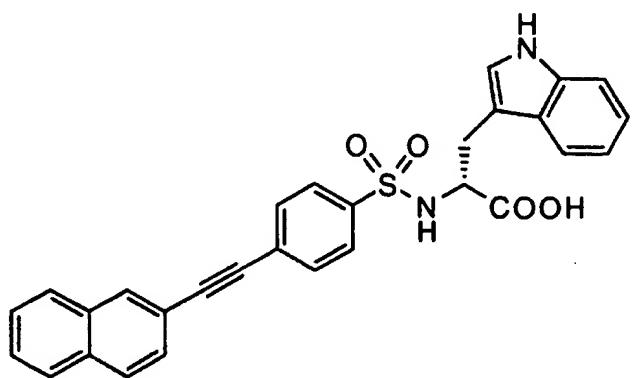


TLC : Rf 0.33 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 : 水 = 100 : 10 : 1 : 1) ;

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.81(2H,d,J=8.5Hz), 7.58(2H,d,J=8.5Hz), 7.35-7.15(4H,m), 5.75(1H,br), 4.00(1H,m), 2.34(3H,s), 1.37(3H,d,J=7.1Hz)。

### 実施例2(13)

N - [4 - [2 - (2 - ナフチル) エチニル] フェニルスルホニル] - D  
10 - アラニン



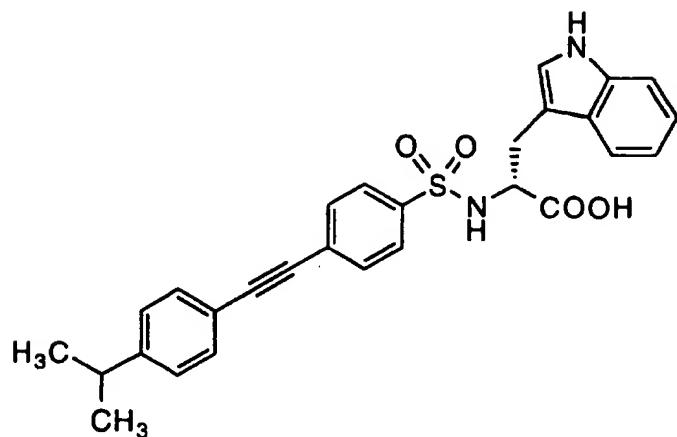
TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.90-12.40(1H,br), 10.80(1H,s), 8.37(1H,d, J=7.6Hz), 8.24(1H,s), 8.05-7.90(3H,m), 7.68-7.50(7H,m), 7.40-7.28(2H,m),

7.12-6.88(3H,m), 4.02-3.86(1H,m), 3.10(1H,dd,J=14.4,5.8Hz), 2.88(1H,dd,J=14.4,8.2Hz)。

実施例2 (14)

5 N-[4-[2-(4-イソブチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-トリプトファン

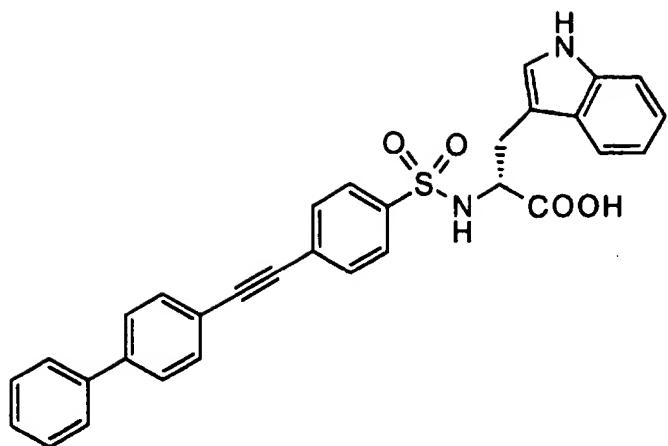


10 T L C : R f 0.41 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1) ;

N M R (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 13.30-12.00(1H,br), 10.80(1H,s), 8.34(1H,d,J=8.6Hz), 7.56(2H,d,J=8.6Hz), 7.47(2H,d,J=8.6Hz), 7.50-7.40 (2H,m), 7.40-7.28(4H,m), 7.10-6.88(3H,m), 4.02-3.86(1H,m), 3.08 (1H,dd,J=15.0,5.6Hz), 15 2.99-2.80(2H,m), 1.22(6H,d,J=6.8Hz)。

実施例2 (15)

N-[4-[2-(1,1'-ビフェニル-4-イル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-トリプトファン

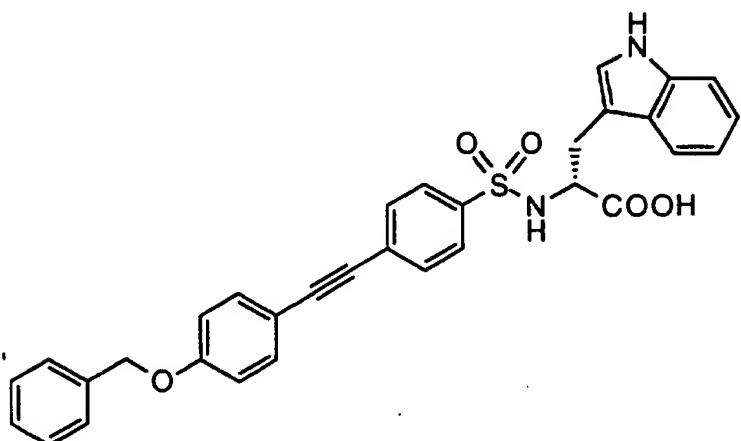


TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 13.50-12.00(1H,br), 10.80(1H,s), 8.34  
(1H,d,J=8.6Hz), 7.82-7.28(15H,m), 7.14-6.90(3H,m), 4.04-3.88(1H,m), 3.10  
(1H,dd,J=14.8,6.0Hz), 2.89(1H,dd,J=14.8,8.4Hz)。

実施例2 (16)

10 N-[4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチニル]フェニルス  
ルホニル] - D-トリプトファン



TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 :

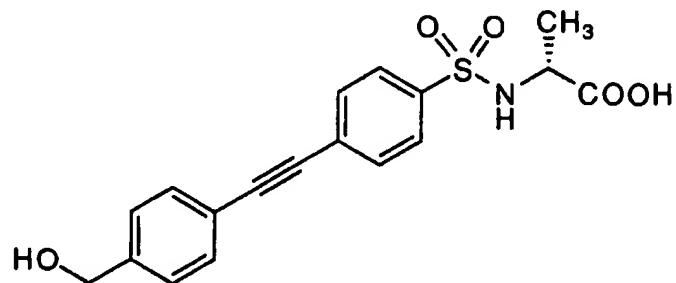
1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 13.50-12.00(1H,br), 10.80(1H,s), 8.34  
 (1H,d,J=8.6Hz), 7.64-7.22(13H,m), 7.18-6.84(5H,m), 5.16(2H,s), 4.02-3.88  
 5 (1H,m), 3.09(1H,dd,J=14.4,6.6Hz), 2.88(1H,dd,J=14.4,8.0Hz)。

### 実施例2 (17)

N-[4-[2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル] -D-アラニン

10



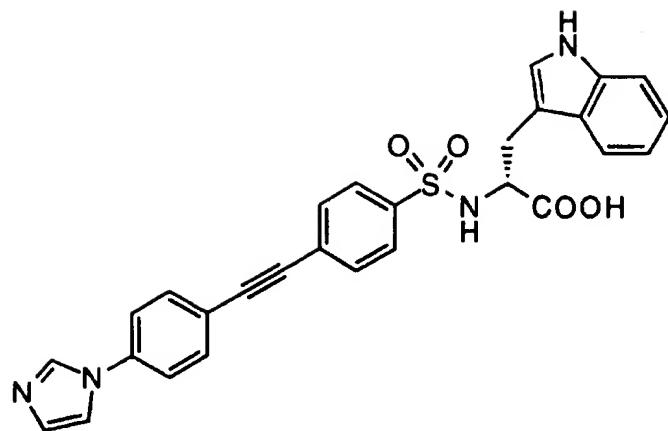
TLC : Rf 0.17 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 :

1) ;

15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 13.20-12.00(1H,br), 8.27(1H,d,J=8.4Hz), 7.81  
 (2H,d,J=8.6Hz), 7.71(2H,d,J=8.6Hz), 7.55(2H,d,J=8.4Hz), 7.39(2H,d,  
 J=8.4Hz), 4.54(2H,s), 3.90-3.74(1H,m), 1.18(3H,d,J=7.4Hz)。

### 実施例2 (18)

20 N-[4-[2-(4-イミダゾリルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル] -D-トリプトファン

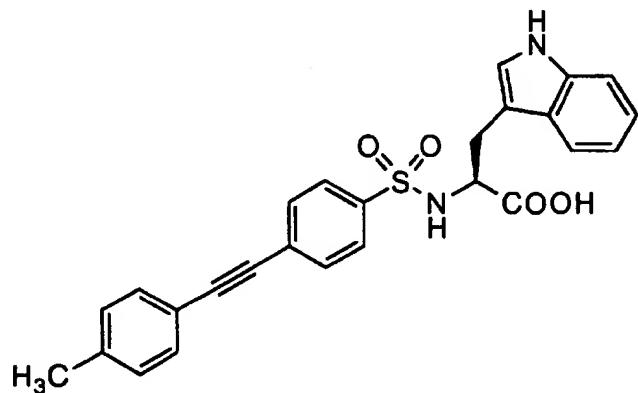


TLC : R<sub>f</sub> 0.23 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 13.50-11.50(1H,br), 10.80(1H,s), 8.60-8.20(1H,br), 8.00-7.65(6H,m), 7.59(2H,d,J=8.6Hz), 7.52(2H,d,J=8.6Hz), 7.40-7.24(2H,m), 7.24-6.85(4H,m), 4.02-3.82(1H,m), 3.09(1H,dd,J=14.0,5.2Hz), 2.89(1H,dd,J=14.0,8.0Hz)。

10 実施例2 (19)

N - [ 4 - [ 2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] - L - トリプトファン

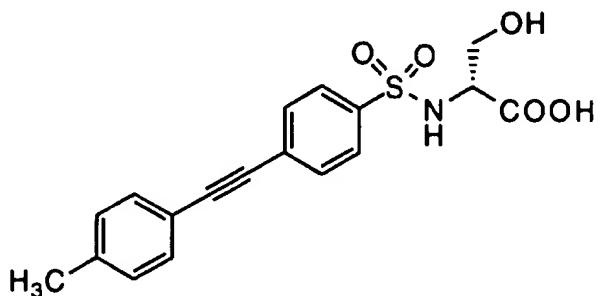


TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 13.20-12.20(1H,br), 10.80(1H,s), 8.35(1H,d,J=8.6Hz), 7.56(2H,d,J=8.6Hz), 7.52-7.43(4H,m), 7.39-7.22(4H,m), 5 7.10-6.90(3H,m), 4.02-3.82(1H,m), 3.08(1H,dd,J=14.4,5.8Hz), 2.88(1H,dd,J=14.4,8.2Hz), 2.37(3H,s)。

### 実施例2(20)

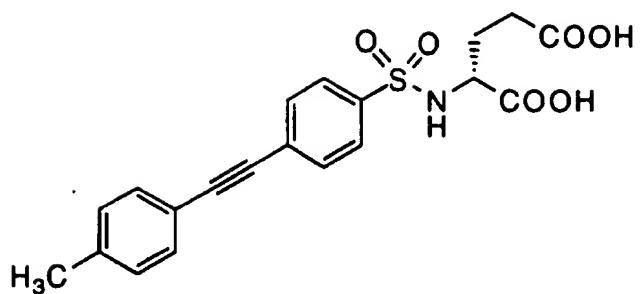
10 N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル] - D - セリン



TLC : R<sub>f</sub> 0.69 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 8 : 1 : 1) ;  
15 NMR (CD<sub>3</sub>OD+DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.86(2H,d,J=9.0Hz), 7.64(2H,d,J=9.0Hz), 7.43(2H,d,J=9.0Hz), 7.23(2H,d,J=9.0Hz), 3.52-3.82(3H,m), 2.39(3H,s)。

### 実施例2(21)

20 N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル] - D - グルタミン酸

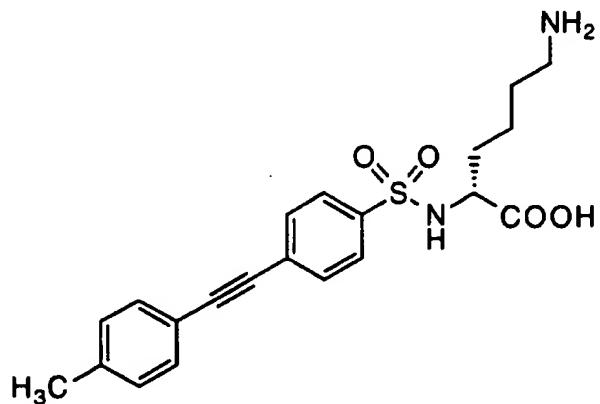


TLC : Rf 0.62 (酢酸エチル:酢酸:水 = 20 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.82(2H,d,J=9.0Hz), 7.61(2H,d,J=9.0Hz), 7.42  
 5 (2H,d,J=9.0Hz), 7.23(2H,d,J=9.0Hz), 3.84-4.00(1H,m), 2.36(2H,s), 2.40(2H,  
 t,J=6.0Hz), 1.45-2.18(1H,m), 1.71-1.94(1H,m)。

実施例2 (2.2)

10 N - [ 4 - [ 2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニ  
 ル] - D - リジン



TLC : Rf 0.27 (酢酸エチル:酢酸:水 = 8 : 1 : 1) ;

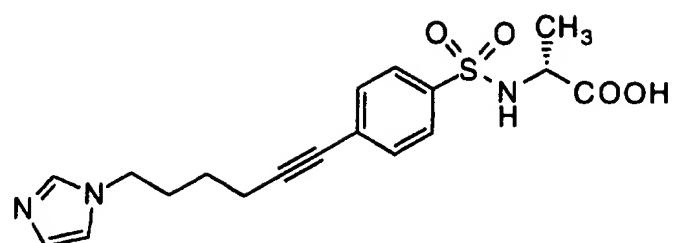
15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84(2H,d,J=9.0Hz), 7.63(2H,d,J=9.0Hz), 7.43  
 (2H,d,J=9.0Hz), 7.21(2H,d,J=9.0Hz), 3.78-3.94(1H,m), 2.89(2H,t,J=8.0Hz),

1.39-1.94(6H,m)。

実施例2 (23)

N-[4-(6-イミダゾリル-1-ヘキシニル)フェニルスルホニル]

5-D-アラニン



TLC: Rf 0.27 (クロロホルム:メタノール:酢酸=80:20:10:1);

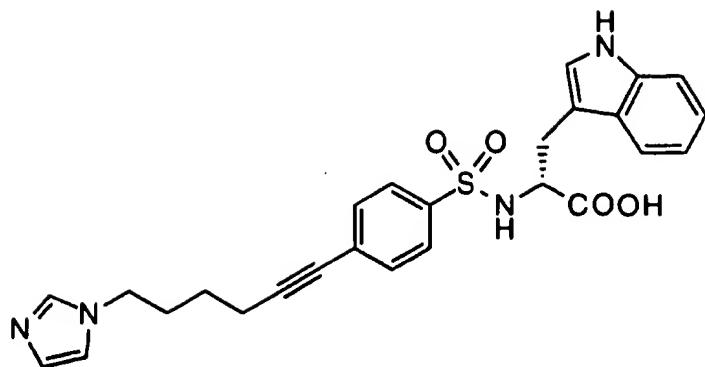
15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.02(1H,s), 8.21(1H,d,J=8.6Hz), 7.74(2H,d,J=8.6Hz), 7.73-7.68(1H), 7.60-7.56(1H), 7.53(2H,d,J=8.6Hz), 4.24(2H,t,J=7.0Hz), 3.84-3.68(1H,m), 2.60-2.44(2H), 2.02-1.86(2H,m), 1.62-1.42(2H,m), 1.15(3H,d,J=7.2Hz)。

15

実施例2 (24)

N-[4-(6-イミダゾリル-1-ヘキシニル)フェニルスルホニル]

-D-トリプトファン



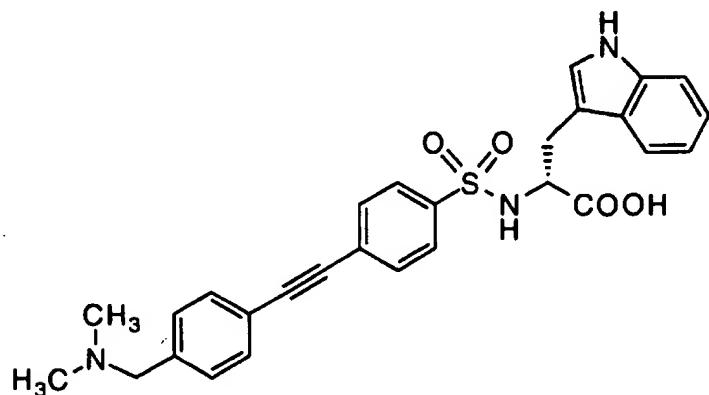
TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 80 : 20 :

1) ;

5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.80(1H,s), 8.50-8.00(1H,br), 7.67(1H,s),  
7.50(2H,d,J=8.2Hz), 7.44-7.16(4H,m), 7.12-6.80(5H,m), 4.03(2H,t,J=6.8Hz),  
4.00-3.80(1H,m), 3.07(1H,dd,J=14.6,6.0Hz), 2.86(1H,dd,J=14.6,7.6Hz),  
2.60-2.30(2H,m), 2.08-1.75(2H,m), 1.70-1.40(2H,m)。

10 実施例2(25)

N-[4-[2-(4-ジメチルアミノメチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル] -D-トリプトファン



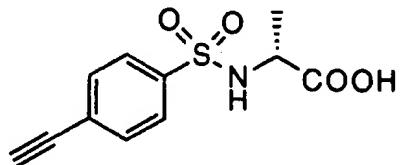
TLC : R<sub>f</sub> 0.17 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 40 : 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.8(1H,s), 8.4-8.0(1H,br.), 7.65-7.45(6H,m),  
7.37(2H,d,J=8.5Hz), 7.31(2H,d,J=8.0Hz), 7.15-6.85(3H,m), 4.0-3.8(2H,m),  
5 3.51(2H,s), 3.09(1H,dd,J=6.0,14.5Hz), 2.90(1H,dd,J=8.0,14.5Hz), 2.21(6H,s)。

### 実施例 2 (26)

N-[ (4-エチニル) フェニルスルホニル] -D-アラニン

10



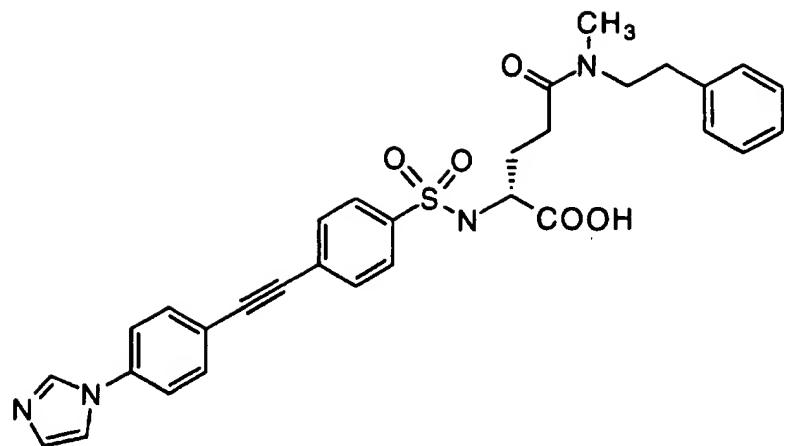
TLC : R<sub>f</sub> 0.20 (クロロホルム : メタノール = 3 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD(3drops)) : δ 7.68-7.54(2H,m), 7.55-7.62(2H,m), 5.24(1H,d,J=9.0Hz), 3.85(1H,qd,J=7.2,9.0Hz), 3.23(1H,s), 1.36(3H,d,15 J=7.2Hz)。

### 実施例 2 (27)

N-[4-[2-(4-イミダゾリルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル] -N'-メチル-N'-(2-フェニルエチル)-D-グルタミ

20 シ

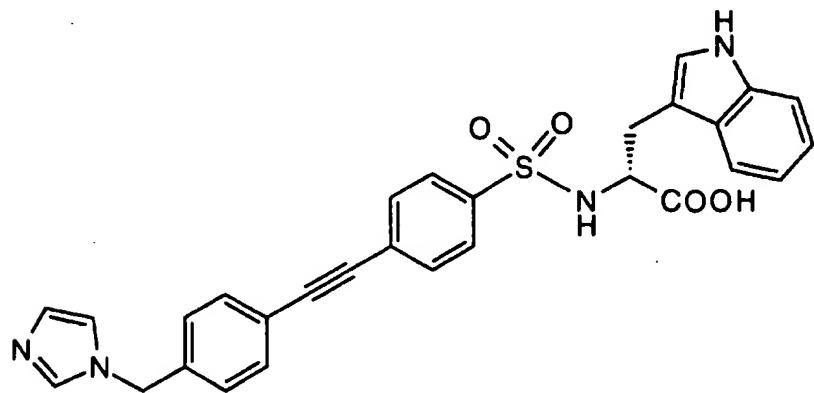


TLC : Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>+CD<sub>3</sub>OD(5drops)) : δ 8.36(1H,s), 7.90-7.66(9H,m),  
7.40-7.18(5H,m), 7.14(1H,s), 3.56-3.32(2H,m), 3.30-3.18(1H,m), 2.88-2.60  
(5H,m), 2.40-2.00(2H,m), 1.92-1.68(2H,m)。

実施例2 (28)

10 N-[4-[2-[4-(1-イミダゾリルメチル)フェニル]エチニル]フェニルスルホニル] -D-トリプトファン

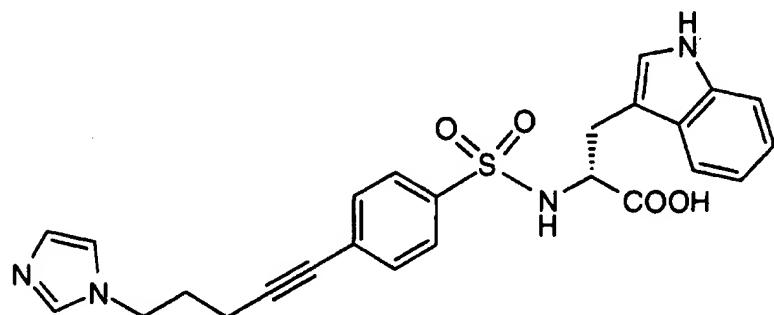


TLC : Rf 0.11 (クロロホルム : メタノール : 水 = 40 : 10 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.80(1H, s), 8.37(1H, d, J=9.0Hz), 7.81(1H, s),  
 7.59(2H, d, J=8.0Hz), 7.56(2H, d, J=8.0Hz), 7.48(2H, d, J=8.0Hz), 7.40-  
 7.25(4H, m), 7.22(1H, s), 7.15-6.85(4H, m), 5.27(2H, s), 4.05-3.95(1H, m),  
 5 3.08(1H, dd, J=6.0, 14.5Hz), 2.87(1H, dd, J=8.0, 14.5Hz)。

実施例2 (29)

N-[4-[5-(1-イミダゾリル)-1-ペンチニル]フェニルスルホニル]-D-トリプトファン

10

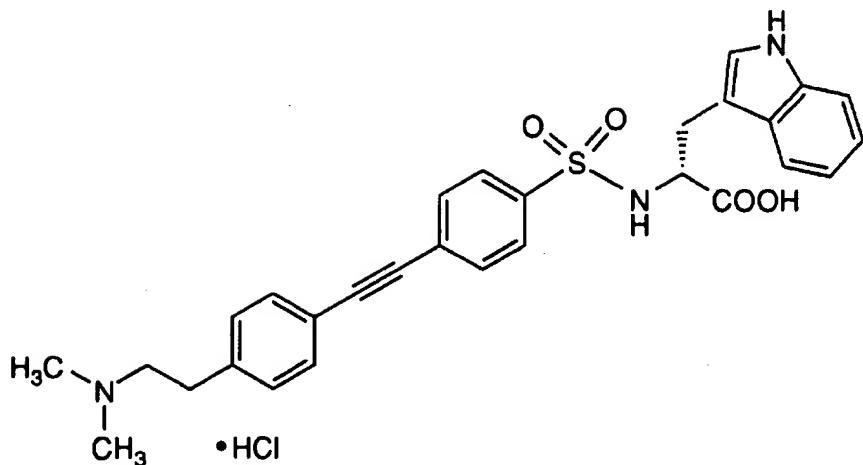


TLC : Rf 0.39 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 80 : 20 : 1) ;

15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.74(1H, s), 7.66(1H, s), 7.59(2H, d, J=8.2Hz),  
 7.50-7.34(3H, m), 7.28(1H, d, J=7.8Hz), 7.20(1H, s), 7.10-6.86(4H, m), 4.11  
 (2H, t, J=6.8Hz), 3.70-3.58(1H, m), 3.15-2.90(2H, m), 2.41(2H, t, J=7.0Hz),  
 2.08-1.90(2H, m)。

20 実施例2 (30)

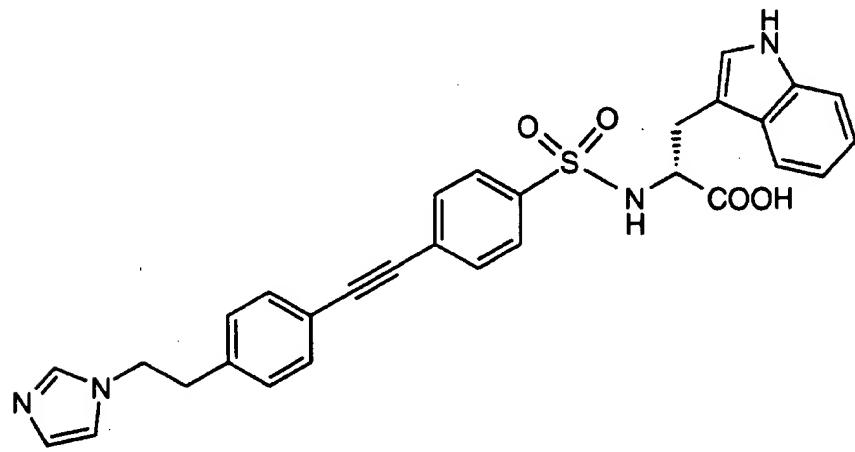
N-[4-[2-[4-(2-ジメチルアミノエチル)フェニル]エチニル]フェニルスルホニル]-D-トリプトファン・塩酸塩



TLC : R<sub>f</sub> 0.10 (クロロホルム : メタノール : 水 = 40 : 10 : 1) ;  
 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.85(1H, s), 8.40(1H, d, J=8.5Hz), 7.64-7.44(6H,  
 5 m), 7.44-7.27(4H, m), 7.12-6.90(3H, m), 4.05-3.85(1H, m), 3.90-3.25(3H, m),  
 3.15-3.00(2H, m), 2.87(1H, dd, J=8.5, 15.0Hz), 2.81(6H, s)。

実施例2 (31)

N - [4 - [2 - [4 - [2 - (1 - イミダゾリル) エチル] フェニル]  
 10 エチニル] フェニルスルホニル] - D - トリプトファン

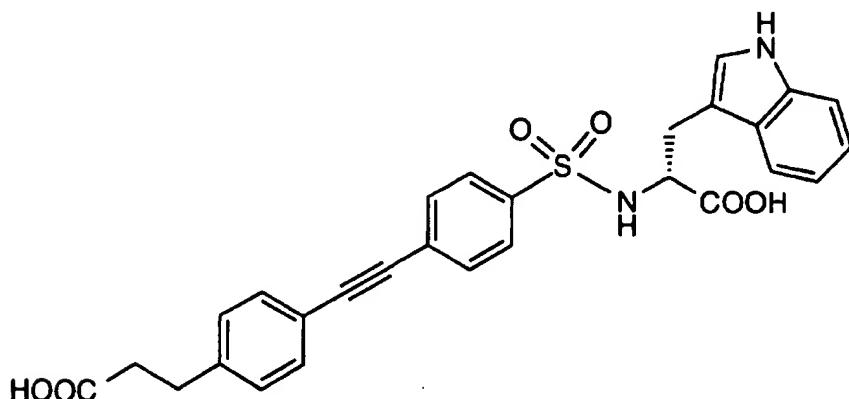


TLC : R<sub>f</sub> 0.16 (クロロホルム : メタノール : 水 = 40 : 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.80(1H, s), 8.5-8.1(1H, br.), 7.65-7.42(7H, m), 7.40-6.70(9H, m), 4.24(2H, t, J=7.0Hz), 4.00-3.95(1H, m), 3.20-3.00(3H, m), 2.88 (1H, dd, J=8.0, 14.0Hz)。

5 実施例2(3.2)

N-[4-[2-[4-(2-カルボキシエチル)フェニル]エチニル]フェニルスルホニル] -D-トリプトファン



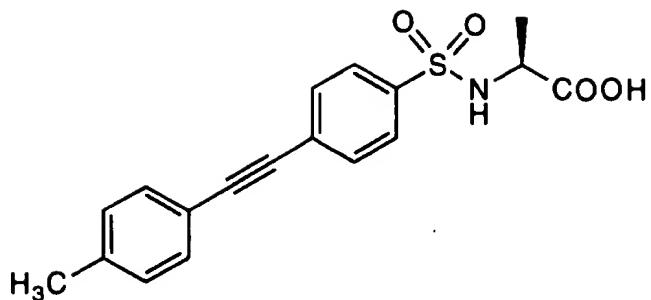
10

TLC : R<sub>f</sub> 0.12 (クロロホルム : メタノール : 水 = 40 : 10 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.68(1H, s), 7.69(2H, d, J=8.5Hz), 7.62-7.42(5H, m), 7.35-7.22(3H, m), 7.10-6.85(3H, m), 3.52(1H, t, J=4.0Hz), 3.05(2H, d, J=4.0Hz), 2.85(2H, t, J=7.5Hz), 2.51(2H, t, J=7.5Hz)。

15

実施例2(3.3)

N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル] -L-アラニン

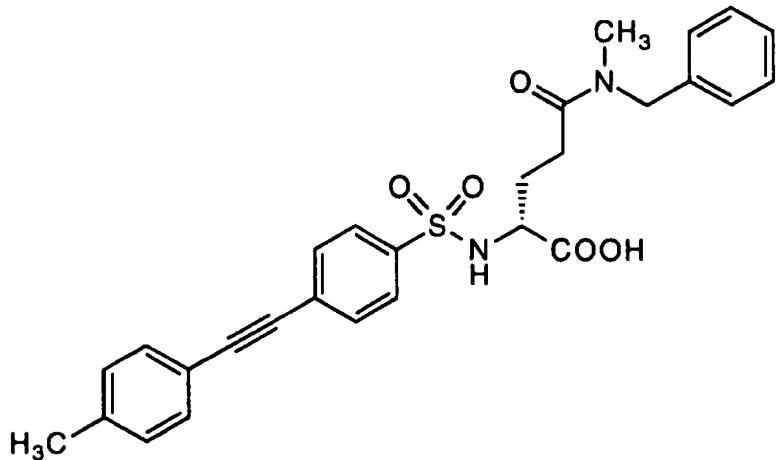


TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.03(1H, br.s), 8.26(1H, d, J=8.8Hz), 7.81(2H, d, J=8.4Hz), 7.69(2H, d, J=8.4Hz), 7.48(2H, d, J=8.2Hz), 7.26(2H, d, J=8.2Hz), 3.90-3.70(1H, m), 2.35 (3H, s), 1.18(3H, d, J=7.4Hz)。

実施例2 (3.4)

10 N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-N'-メチル-N'-ベンジル-D-グルタミン



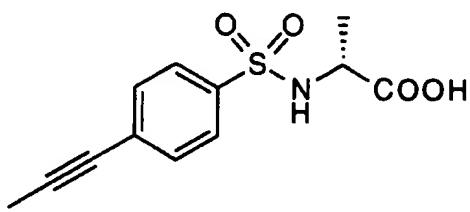
15 TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.80(2H, d, J=8.4Hz), 7.59(2H, d, J=8.4Hz),

7.43(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.40-7.24(5H, m), 7.19(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 4.61 and 4.54 (total 2H, s and s), 3.92(1H, dd,  $J=9.2$  and  $4.0\text{Hz}$ ), 2.95(3H, s), 2.85-2.40(2H, m), 2.39(3H, s), 2.38-2.10(1H, m), 2.00-1.80(1H, m)。

### 5 実施例2 (3 5)

N-[4-(1-プロピニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン

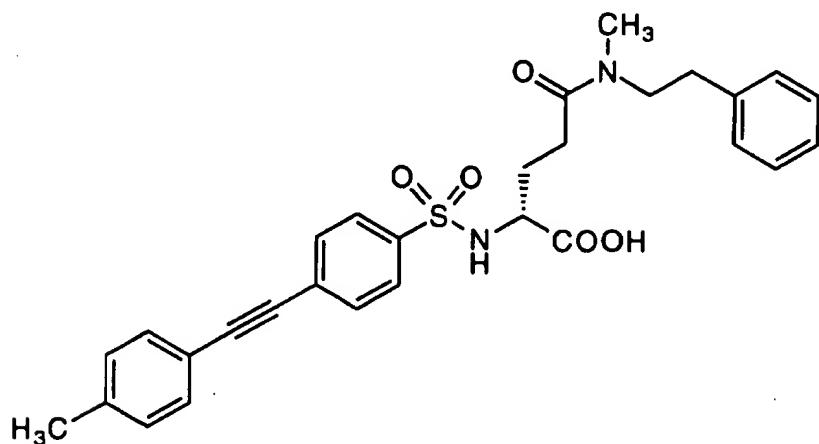


10 TLC:  $R_f$  0.34 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:10:1) ;

NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.20(1H, br.d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.72(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.53(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.84-3.68(1H, m), 2.07(3H, s), 1.14(3H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ )。

### 15 実施例2 (3 6)

N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-N'-メチル-N'-(2-フェニルエチル)-D-グルタミン

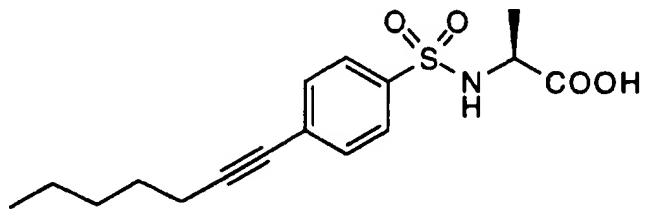


TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.80(2H, d, J=8.0 Hz), 7.60(2H, d, J=8.0 Hz),  
 7.40(2H, d, J=7.0 Hz), 7.55-7.10(7H, m), 3.40 and 3.80(1H, m), 3.65-  
 3.50(2H, m), 2.95(3H, s), 2.90(3H, s), 2.85(2H, m), 2.75-2.10(2H, m), 2.10-  
 5 1.60(2H, m)。

実施例2 (37)

N - [4 - (1 - ヘプチニル) フェニルスルホニル] - L - アラニン

10



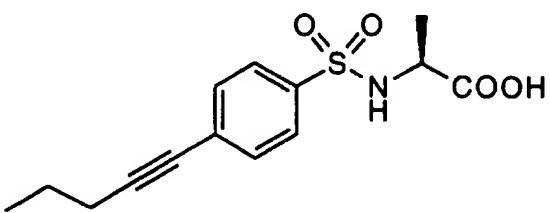
TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.22(1H, d, J=8.4Hz), 7.73(2H, d, J=8.4Hz), 7.54  
 15 (2H, d, J=8.4Hz), 3.77(1H, m), 2.55-2.40(2H, m, overlap with DMSO), 1.65-  
 1.48(2H, m), 1.48-1.22(4H, m), 1.15(3H, d, J=7.2Hz), 0.89(3H, t, J=7.2Hz)。

実施例2 (38)

N - [4 - (1 - ペンチニル) フェニルスルホニル] - L - アラニン

20



TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 :

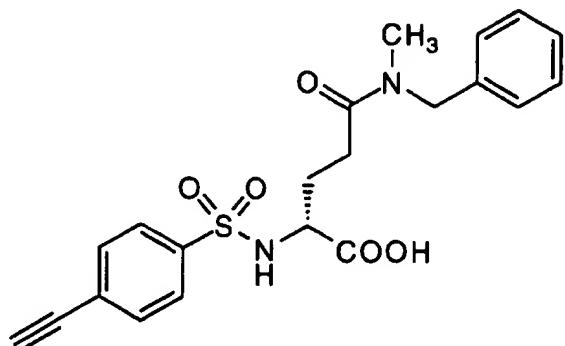
1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.21(1H, d, J=8.4Hz), 7.74(2H, d, J=8.4Hz), 7.55(2H, d, J=8.4Hz), 3.77(1H, m), 2.44(2H, t, J=7.0Hz), 1.68-1.48(2H, m), 1.16(3H, d, J=7.2Hz), 1.01(3H, t, J=7.4Hz)。

5

実施例2 (39)

N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-メチル-N'-ベンジル-D-グルタミン



10

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム：メタノール = 9 : 1) ;

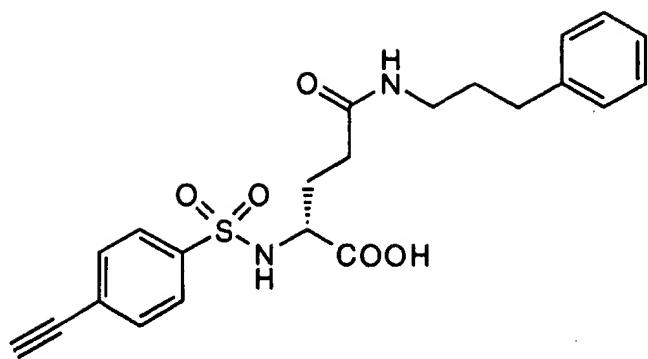
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.76-7.55(4H, m), 7.36-7.12(6H, m), 4.44-4.33(3H, m), 3.83(1H, dd, J=4.4, 4.6Hz), 2.72(3H, s), 2.33-2.20(2H, m), 2.00-1.82(1H, m), 1.76-1.58(1H, m)。

15

実施例2 (40)

N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-(3-フェニルプロピル)-D-グルタミン

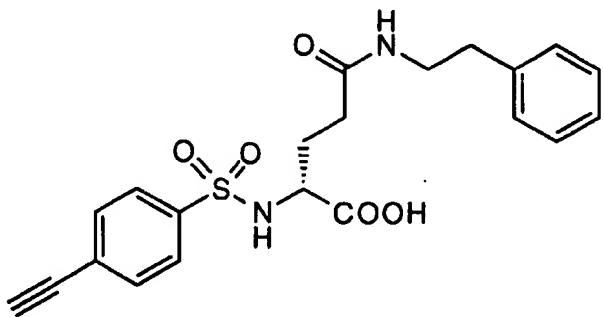
20



TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.28(1H, d, J=9.0 Hz), 7.74-7.58(4H, m), 7.29-7.12  
 5 (6H, m), 4.44(1H, m), 2.98(2H, m), 2.53(2H, t, J=7.6 Hz), 2.08(2H, t,  
 J=7.6Hz), 1.94-1.76(1H, m), 1.72-1.55(3H, m)。

実施例2 (4.1)

N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-(2-フェニルエチル)  
 10 -D-グルタミン



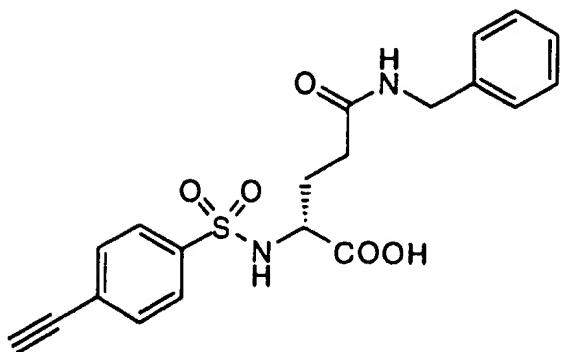
TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 :  
 15 1) ;  
 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.28(1H, d, J=9.2Hz), 7.88(1H, t, J=7.0Hz), 7.75  
 (2H,d, J=8.8Hz), 7.64(2H, d, J=8.8Hz), 7.35-7.12(5H, m), 4.44(1H, s), 3.74  
 (1H, td, J=9.2 and 5.5Hz), 3.30-3.14(2H, m), 2.67(2H, t, J=7.3Hz), 2.08(2H, t,

$J=7.5\text{Hz}$ ), 1.98-1.76(1H, m), 1.76-1.54(1H, m)。

実施例2 (4 2)

N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-ベンジル-D-グルタ

5 ミン



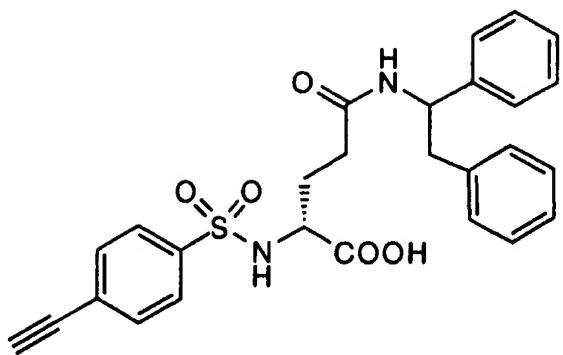
TLC:  $R_f$  0.32 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:10:5) ;

10 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.32(1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.21-7.76(1H, br.), 7.75(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.62(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.34-7.17(5H, m), 4.46(1H, s), 4.21(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.63(1H, br.dd,  $J=5.4, 8.0\text{Hz}$ ), 2.16(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 1.97-1.65(2H, m)。

15

実施例2 (4 3)

N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-(1,2-ジフェニルエチル)-D-グルタミン

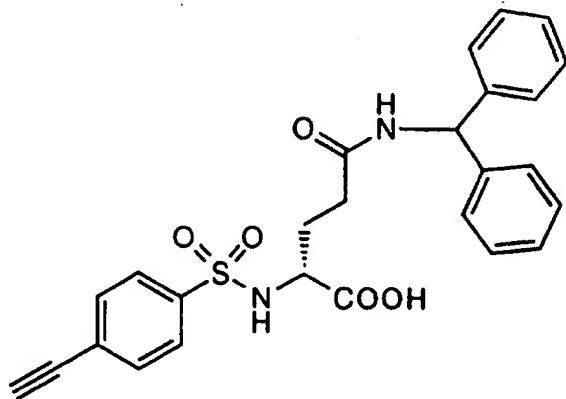


TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 100 : 10 : 5) ;

5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.38(1H, d, J=8.4Hz), 8.23-7.95(1H, br.), 7.72(2H, d, J=8.8Hz), 7.60(2H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.16(10H, m), 4.98(1H, q, J=8.4Hz), 4.46(1H, s), 3.68-3.55(1H, m), 2.91(2H, d, J=7.6Hz), 2.10-2.03(2H, m), 1.85-1.47 (2H, m)。

10 実施例2 (44)

N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-ジフェニルメチル-D-グルタミン



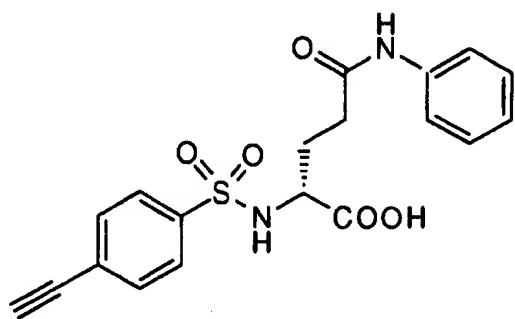
15

TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 100 : 10 : 5) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.77(2H, d, J=8.4Hz), 7.56(2H, d, J=8.4Hz), 7.31-7.22(10H, m), 6.16(1H, s), 3.88(1H, dd, J=5.2, 8.8Hz), 3.75(1H, s), 2.48-2.39(2H, m), 2.19-1.74(2H, m)。

### 5 実施例 2 (4 5)

N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-フェニル-D-グルタミン



10

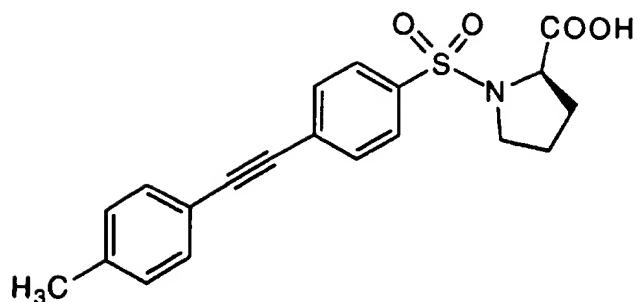
TLC : R<sub>f</sub> 0.26 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 100 : 10 : 5) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.81(2H, d, J=8.4Hz), 7.54(2H, d, J=8.4Hz), 7.52(2H, d, J=7.4Hz), 7.28(2H, t, J=7.4Hz), 7.07(1H, t, J=7.4Hz), 3.73(1H, s), 15 3.67(1H, dd, J=5.2, 7.4Hz), 2.51-2.43(2H, m), 2.17-1.85(2H, m)。

### 実施例 2 (4 6)

N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-L-プロリン

20

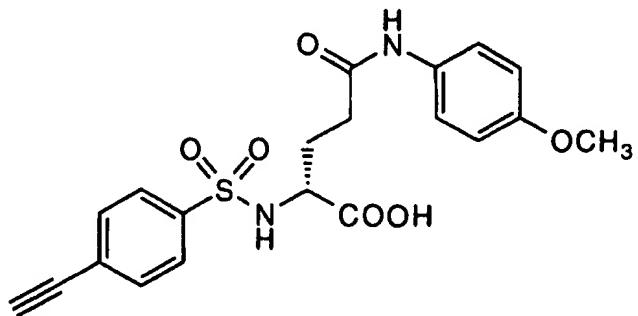


TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 100 : 10 : 1) ;

5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.85(2H, d, J=8.4Hz), 7.74(2H, d, J=8.4Hz),  
 7.49(2H, d, J=8.2Hz), 7.26(2H, d, J=8.2Hz), 4.13(1H, dd, J=4.4, 7.8Hz), 3.42-  
 3.12(2H, m), 2.34(3H, s), 2.00-1.53(4H, m)。

実施例2 (4.7)

10 N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-(4-メトキシフェニル)-D-グルタミン



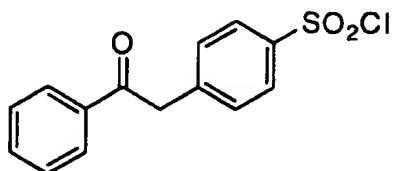
15 TLC : Rf 0.33 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 100 : 10 : 5) ;

16 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.73(1H, br.s), 8.31(1H, d, J=8.4Hz), 7.75(2H, d, J=8.2Hz), 7.61(2H, d, J=8.2Hz), 7.44(2H, d, J=8.8Hz), 6.84(2H, d, J=8.8Hz), 4.45(1H, s), 3.78(1H, dt, J=5.4, 8.4Hz), 3.70(3H, s), 2.32(2H, t, J=6.8Hz),

20 2.05-1.63(2H, m)。

参考例4

フェニル 4-(クロロスルホニル) フェニルメチルケトン



5

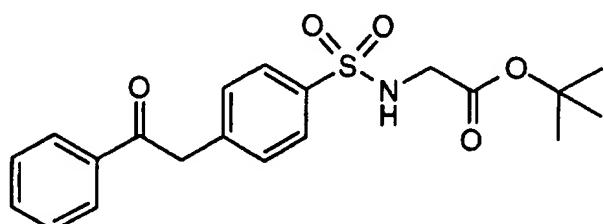
クロロスルホン酸 (8.45m l) に、フェニルベンジルケトン (5.0 g) を0℃で少しづつ加えた。溶液を10～15℃で30分間攪拌した後、50℃で15分間攪拌した。反応溶液を氷中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。得られた結晶をエーテルで洗浄し、乾燥し、本発明化合物 (2.25 g) を得た。また、そのエーテル層をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン：酢酸エチル=17：3) で精製し、次の物性を有する標題化合物 (1.18 g；合計3.43 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (ヘキサン：酢酸エチル=9：1)

15

参考例5

N-[ (4-ベンゾイルメチルフェニル) スルホニル] グリシン・t-ブチルエステル



20

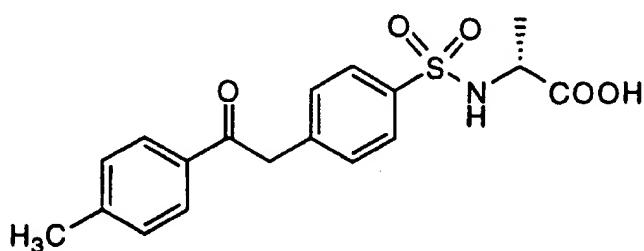
グリシン・t-ブチルエステル・塩酸塩 (285 mg) およびトリエチルアミン (470  $\mu$ l) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、参考例4で製造した化合物 (500 mg) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1N塩酸水溶液、5 水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、次の物性値を有する標題化合物 (486 mg) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.21 (ヘキサン:酢酸エチル=7:3);  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.05-7.97(2H,m), 7.83(2H,d,J=8.6Hz), 7.65-7.45(3H,m), 7.41(2H,d,J=8.6Hz), 5.05(1H,t,J=5.4Hz), 4.35(2H,s), 3.67(2H,d,10 J=5.4Hz), 1.34(9H,s)。

#### 参考例6

N-[4-(4-メチルベンゾイルメチル)フェニル]スルホニル-15  
 D-アラニン

N-[4-(4-メチルベンゾイルメチル)フェニル]スルホニル-D-アラニン



相当する化合物を用いて実施例1で示される方法と同様に操作して得られた、N-[4-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル] - D-アラニン・t-ブチルエステル (720 mg) のギ酸 (7 ml) 溶液を4時間還流した。その反応溶液にTFA (7 ml) を加え、20 さらに1時間還流した。反応溶液を濃縮し、エーテルで洗浄して次の物性

値を有する標題化合物 (627mg) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.42 (酢酸エチル:酢酸=99:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.90-12.50(1H,br.s), 8.10(1H,d,J=8.4Hz),

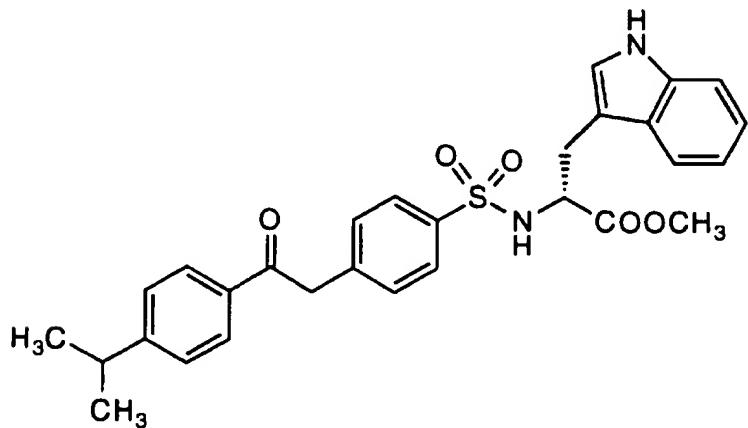
7.95(2H,d,J=8.2Hz), 7.73(2H,d,J=8.2Hz), 7.44(2H,d,J=8.2Hz), 7.35(2H,d,

5 J=8.2Hz), 4.48(2H,s), 3.85-3.68(1H,m), 2.39(3H,s), 1.13 (3H,d,J=7.2Hz)。

参考例6(1)

N-[4-(4-イソプロピルベゾイルメチル)フェニル]スルホニル]-D-トリプトファン・メチルエステル

10

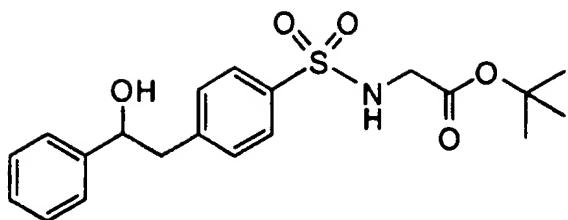


相当する化合物を用いて、参考例6と同様の操作をして以下の物性値を有する標題化合物を得た。

15 TLC: R<sub>f</sub> 0.43 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)。

参考例7

N-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)フェニルスルホニル]グリシン・t-ブチルエステル



参考例 5 で製造した化合物 (390 mg) のエタノール (20 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (111 mg) を加えた。混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、1 N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。析出した結晶をエーテルで洗浄し、次の物性値を有する標題化合物 (307 mg) を得た。

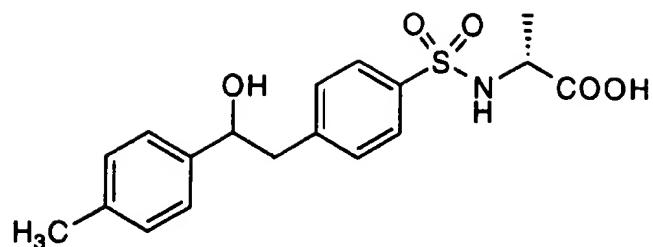
TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;  
 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.78(2H, d, J = 8.8 Hz), 7.40-7.26(7H, m), 5.04-4.85(2H, m), 3.66(2H, d, J = 5.4 Hz), 3.12-3.04(2H, m), 1.92(1H, m), 1.36(9H, s)。

#### 参考例 7 (1) ~ 7 (2)

参考例 6 および 6 (1) で製造した化合物を用いて、参考例 7 と同様の 15 操作を行ない以下の化合物を得た。

#### 参考例 7 (1)

N - [4 - [2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルフェニル) エチル] フェニルスルホニル] - D - アラニン



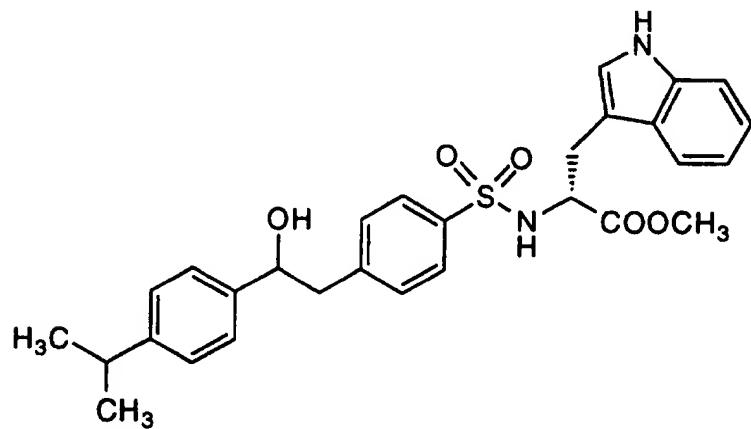
TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1)。

5

参考例7 (2)

N-[4-[2-hidrokiши-2-(4-isopropilfенил)этил]фенилсульфонил]-D-トリптファン・メチルエステル

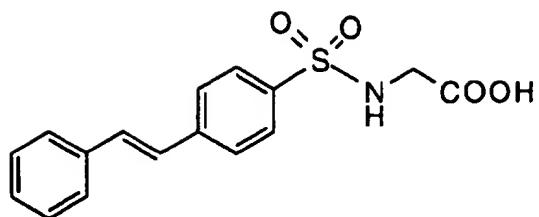
10



TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

実施例3

15 N-[4-(2-フェニルエテニル)フェニルスルホニル]グリシン



参考例 7 で製造した化合物 (307mg) のトルエン (10ml) 溶液に、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (30mg) を加えた。混合物を 5 50°Cで2時間、70°Cで2時間、さらに90°Cで4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後ろ過し、次の物性値を有する標題化合物 (212mg) を得た。

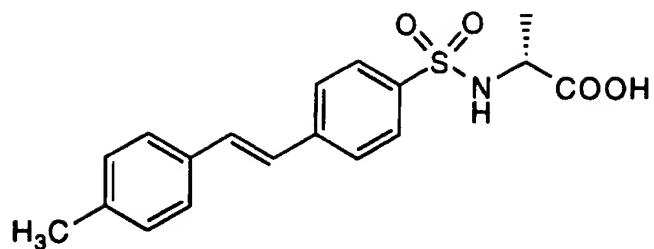
TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 16 : 3 : 1) ;  
 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 12.80-12.50(1H,br.s), 8.03(1H,t,J=6.2Hz), 7.82-7.72(4H,m), 7.64(2H,d,J=7.3Hz), 7.43(1H,d,J=16.6Hz), 7.41 (2H,t,J=8.7Hz), 7.33(1H,d,J=16.6Hz), 7.31(1H,t,J=7.3Hz), 3.59(2H,d,J=6.2Hz)。

### 実施例 3 (1) ~ 3 (2)

15 参考例 7 (1) ~ 7 (2) で製造した化合物を用いて、実施例 3 と同様の操作をし、必要であれば引き続いて実施例 2 と同様の目的の操作をして以下の化合物を得た。

### 実施例 3 (1)

20 N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エテニル]フェニルスルホニル] -D-アラニン

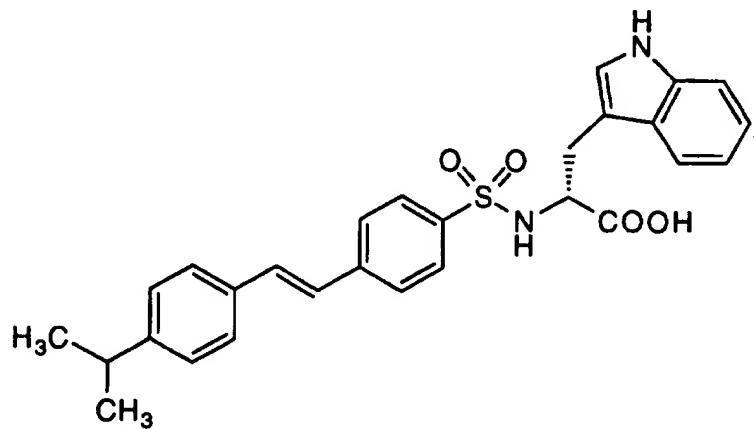


TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.81(2H,d,J=8.4Hz), 7.67(2H,d,J=8.4Hz), 7.47(2H,d,J=8.0Hz), 7.30(1H,d,J=16.4Hz), 7.18(2H,d,J=8.0Hz), 7.14 (1H,d, J=16.4Hz), 3.92(1H,q,J=7.2Hz), 2.34(3H,s), 1.31(3H,d,J=7.2Hz)。

実施例3 (2)

10 N-[4-[2-(4-イソプロピルフェニル)エテニル]フェニルスルホニル] -D-トリプトファン

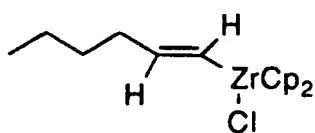


15 TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.51(2H,d,J=8.0Hz), 7.48(2H,d,J=8.2Hz), 7.44-7.32(3H,m), 7.30-6.90(8H,m), 4.09(1H,dd,J=8.4,5.4Hz), 3.23(1H,dd,J=14.2,5.4Hz), 3.01(1H,dd,J=14.2,8.4Hz), 3.00-2.84(1H,m), 1.27(6H,d,J=7.0Hz)。

5 参考例 8

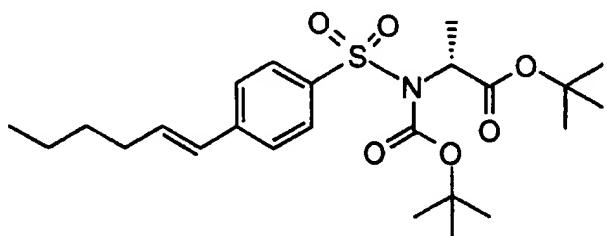
1-ヘキセニル-ビス(シクロペンタジエニル)ジルコニウムクロリド



10 1-ヘキシン(0.36ml)に、ビス(シクロペンタジエニル)ジルコニウムクロリド水素化物(805mg)のベンゼン(6ml)溶液を加え、室温で2時間搅拌した。反応混合物を濃縮し、THFを加え標題化合物を得た。

15 実施例 4

N-[4-(1-ヘキセニル)フェニルスルホニル]-N-t-ブトキシカルボニル-D-アラニン・t-ブチルエステル



20

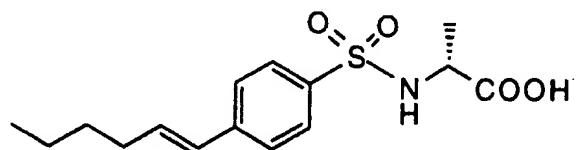
参考例8で得た化合物のTHF溶液に、テトラキス(トリフェニルホス

フイン) パラジウム (120mg) を加え、さらに相当する化合物を用いて参考例2と同様の操作をして得られた、N-(4-トリフルオロメチルシリルオキシフェニルスルホニル)-N-t-ブトキシカルボニル-D-アラニン・t-ブチルエステル (555mg) のTHF (5ml) 溶液を5加え、室温で16時間攪拌した。反応溶液に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製して、下記の物性値を有する標題化合物 (482mg) を得た。

10 TLC:  $R_f$  0.60 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1);  
 NMR ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  7.90(2H,d,J=8.6Hz), 7.43(2H,d,J=8.6Hz), 6.41(2H,m), 5.07(1H,q,J=7.0Hz), 2.25(2H,m), 1.63(3H,d,J=7.0Hz), 1.50-1.21(22H,m), 0.94(3H,t,J=7.2Hz)。

15 実施例5

N-[4-(1-ヘキセニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン



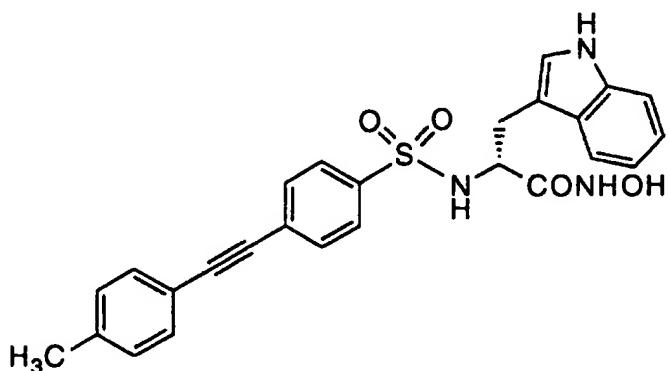
20 実施例4で製造した化合物 (138mg) を用いて、実施例2と同様の操作をして以下の物性値を有する標題化合物 (73mg) を得た。

TLC:  $R_f$  0.46 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

N M R (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>N) : δ 9.95(1H,d,J=8.6Hz), 8.18(2H,d,J=8.4Hz), 7.48(2H,d,J=8.4Hz), 6.36(1H,d,J=15.8Hz), 6.33-6.20(1H,m), 4.60(1H,m), 2.09(2H,m), 1.63(3H,d,J=7.2Hz), 1.28(4H,m), 0.85(3H,t,J=7.2Hz)。

### 5 実施例6

N-ヒドロキシ-[N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-トリプトフィル]アミド



10

実施例2(4)で製造した化合物(230mg)のT H F (5ml)溶液に、C D I (100mg)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物にヒドロキシリルアミン塩酸塩(80mg)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し、濃縮した。得られた化合物をエーテルで洗浄し、乾燥して次の物性値を有する標題化合物(126mg)を得た。

T L C : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

N M R (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.73(1H,s), 9.40-8.30(1H,br), 7.54(2H,d,J=8.6Hz), 7.49(2H,d,J=8.0Hz), 7.43(2H,d,J=8.0Hz), 7.36-7.23(4H, m),

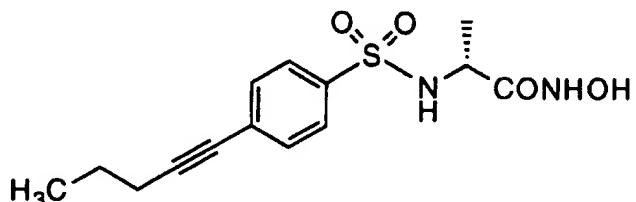
7.10-6.86(3H,m), 3.83(1H,t,J=7.2Hz), 2.96(1H,dd,J=14.0,6.6Hz), 2.72(1H,dd,J=14.0, 8.0Hz), 2.36(3H,s)。

実施例6 (1) ~ 6 (23)

5 実施例2 (2)、3 (1)、5、2 (1)、2 (36)、2 (33)、2 (26)、2 (34)、2 (11)、2 (10)、2 (9)、2 (35) および2 (37) ~ 2 (47) で製造した化合物を用いて、実施例6と同様の操作を行なって以下の化合物を得た。

10 実施例6 (1)

N-ヒドロキシ-[N-[4-(1-ペンチニル)フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド



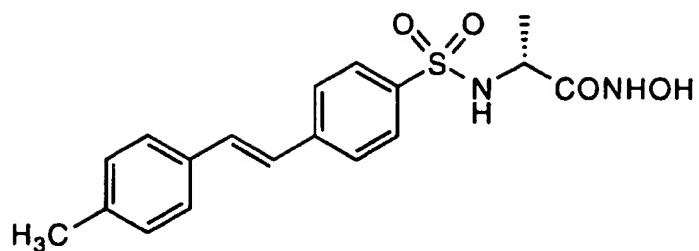
15

TLC: R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.56(1H,s), 8.82(1H,s), 8.12(1H,d,J=8.2Hz),  
 7.73(2H,d,J=8.4Hz), 7.54(2H,d,J=8.4Hz), 3.64(1H,m), 2.44(2H,m,overlap  
 with DMSO), 1.58(2H,m), 1.01(6H,m)。

20

実施例6 (2)

N-ヒドロキシ-[N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エテニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド

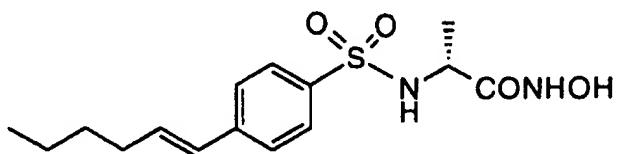


TLC : Rf 0.55 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.57(1H,s), 8.94(1H,s), 8.01(1H,d,J=8.2Hz),  
 5 7.85-7.55(4H,m), 7.53(2H,d,J=8.2Hz), 7.39(1H,d,J=16.2Hz), 7.25(1H,d,  
 J=16.2Hz), 7.21(2H,d,J=8.2Hz), 3.78-3.58(1H,m), 2.32(3H,s), 1.02(3H,d,  
 J=7.2Hz)。

実施例 6 (3)

10 N-ヒドロキシ-[N-[4-(1-ヘキセニル)フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド

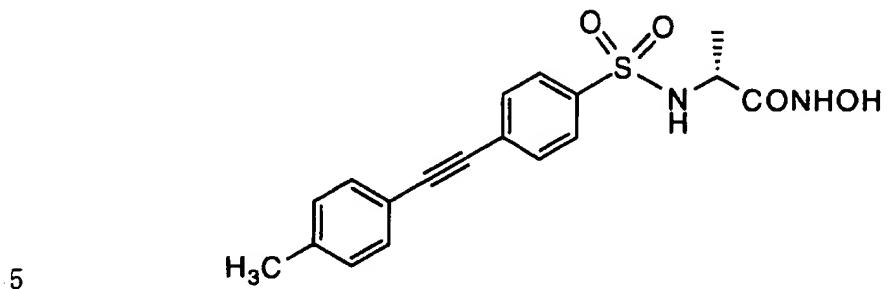


15 TLC : Rf 0.38 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>N) : δ 12.35(1H,br), 10.19(1H,br), 8.08(2H,d,J=8.6Hz),  
 7.41(2H,d,J=8.6Hz), 6.32(2H,m), 4.52(1H,m), 2.10(2H,m), 1.55(3H,d,J=7.0  
 Hz), 1.31(4H,m), 0.85(3H,t,J=6.8Hz)。

実施例 6 (4)

N-ヒドロキシ-[N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド

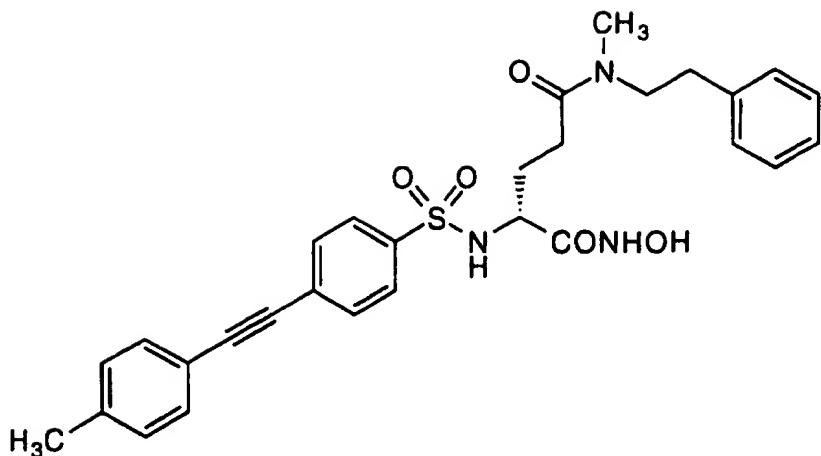


TLC: R<sub>f</sub> 0.27 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:10:1);

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.82(2H,d,J=8.0Hz), 7.63(2H,d,J=8.0Hz),  
 7.44(2H,d,J=8.0Hz), 7.18(2H,d,J=8.0Hz), 3.9-3.7(1H,m), 2.38(3H,s), 1.22  
 (3H,d,J=8.0Hz)。

実施例 6 (5)

N-ヒドロキシ-[N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-N'-メチル-N'-(2-フェニルエチル)-D-グルタミン]アミド

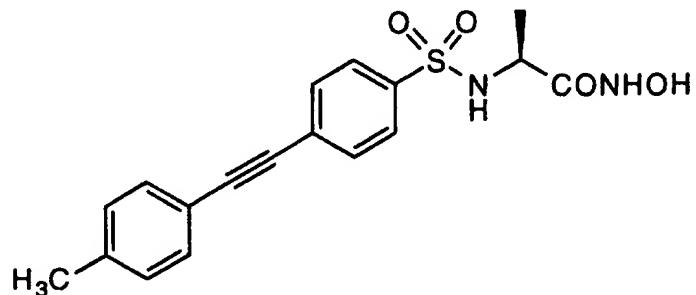


TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)。

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.83 and 7.81(2H, d, J=8.0 Hz), 7.63 and 7.62(2H, d, J=8.0 Hz), 7.40 and 7.38(2H, d, J=7.0 Hz), 7.35-7.10(7H, m), 3.75 and 3.60(1H, m), 3.55-3.40(2H, m), 2.85 and 2.80(3H, s), 2.40(3H, s), 2.25(1H, m), 2.05(1H, m), 2.00-1.60(2H, m)。

#### 実施例6(6)

10 N-ヒドロキシ-[N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-L-アラニル]アミド



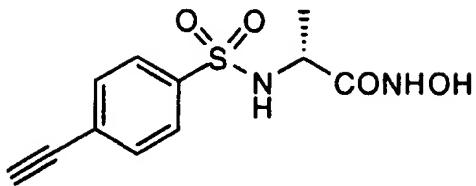
15 TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)；

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.45-8.60(2H, br), 7.81(2H, d, J=8.4Hz), 7.69(2H, d, J=8.4Hz), 7.48(2H, d, J=8.0Hz), 7.26(2H, d, J=8.0Hz), 3.68(1H, q, J=7.0Hz),

2.35 (3H, s), 1.04(3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ )。

実施例6 (7)

N-ヒドロキシ-[N-[4-[エチニル]フェニルスルホニル]-D-5アラニル]アミド

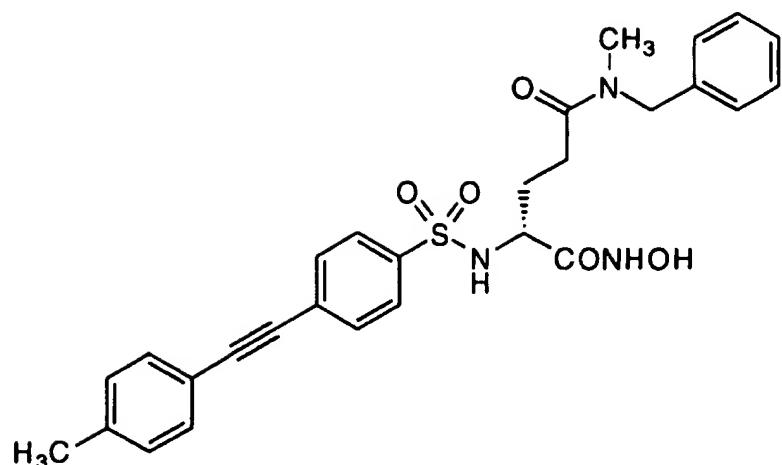


TLC:  $R_f = 0.19$  (クロロホルム:メタノール:酢酸 = 100:10:10) ;

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 10.57(1\text{H}, \text{br.s}), 8.82(1\text{H}, \text{br.s}), 8.18(1\text{H}, \text{d}, J=8.0\text{Hz}), 7.77(2\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 7.64(2\text{H}, \text{d}, J=8.4\text{Hz}), 4.46(1\text{H}, \text{s}), 3.72-3.58(1\text{H}, \text{m}), 1.01(3\text{H}, \text{d}, J=7.0\text{Hz})$ 。

15 実施例6 (8)

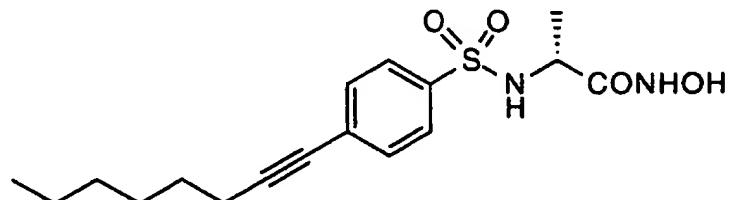
N-ヒドロキシ-[N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-N'-メチル-N'-ベンジル-D-グルタミル]アミド



TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.00-8.40(2H, br), 7.81 and 7.77(total 2H, d and d,  
 5 J=8.4 and 8.4Hz), 7.68 and 7.61(total 2H, d and d, J=8.4 and 8.4Hz), 7.49 and  
 7.48(total 2H, d and d, J=8.2 and 8.2Hz), 7.44-7.22(5H, m), 7.22-7.10(2H, m),  
 4.46 and 4.37(total 2H, s and s), 3.75-3.55(1H, m), 2.75 and 2.73(total 3H, s and  
 s), 2.36(3H, s), 2.30-2.00(2H, m), 1.90-1.55(2H, m)。

10 実施例 6 (9)

N-ヒドロキシ-[N-[4-(1-オクチニル)フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド



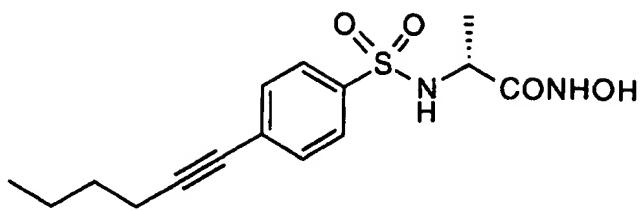
15

TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.57(1H, s), 9.00-8.60(1H, br), 8.11(1H, d, J=8.4Hz),  
 7.74(2H, d, J=8.4Hz), 7.53(2H, d, J=8.4Hz), 3.80-3.55(1H, m), 2.65-2.30(2H,  
 m, overlap with DMSO), 1.70-1.15(8H, m), 1.02(3H, d, J=7.0Hz), 0.88(3H, t,

J=6.6Hz)。

実施例 6 (10)

N-ヒドロキシ-[N-[4-[4-(1-ヘキシニル)]フェニルスルホニル] -D-アラニル]アミド

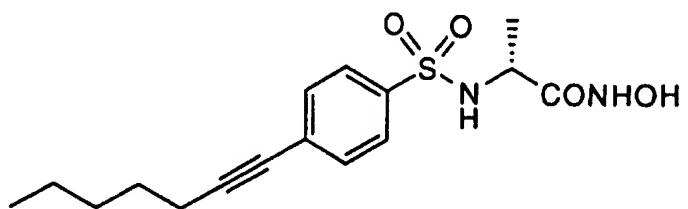


TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.70-10.40(1H, br), 9.00-8.65(1H, br), 8.30-8.00(1H, br), 7.74(2H, d, J=8.4Hz), 7.54(2H, d, J=8.4Hz), 3.75-3.55(1H, m), 2.60-2.40(2H, m, overlap with DMSO), 1.65-1.30(4H, m), 1.02(3H, d, J=7.0Hz), 0.92(3H, t, J=7.2Hz)。

15 実施例 6 (11)

N-ヒドロキシ-[N-[4-[4-(1-ヘプチニル)]フェニルスルホニル] -D-アラニル]アミド



20

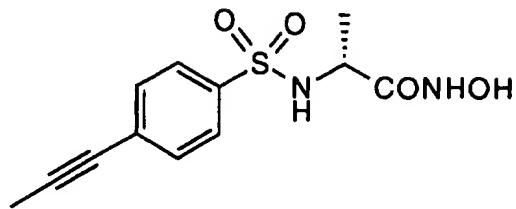
TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.60-8.70(3H, br), 7.74(2H, d, J=8.4Hz), 7.53(2H, d, J=8.4Hz), 3.64(1H, q, J=7.0Hz), 2.55-2.40(2H, m, overlap with DMSO), 1.68-

1.47(2H, m), 1.47-1.20(4H, m), 1.01(3H, d, J=7.0Hz), 0.90(3H, t, J=7.0Hz)。

実施例 6 (12)

15 N-ヒドロキシ-[N-[4-(1-プロピニル)フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド

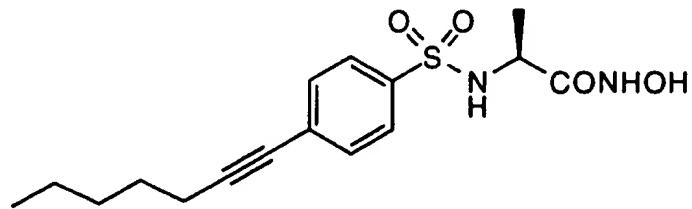


10 TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 100 : 10 : 1) ;

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.20(1H, br.d, J=8.4Hz), 7.72(2H, d, J=8.4Hz), 7.53(2H, d, J=8.4Hz), 3.84-3.68(1H, m), 2.07(3H, s), 1.14(3H, d, J=7.2Hz)。

実施例 6 (13)

15 N-ヒドロキシ-[N-[4-(1-ヘプチニル)フェニルスルホニル]-L-アラニル]アミド



20 TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.58(1H, s), 8.83(1H, s), 8.12(1H, d, J=8.4Hz), 7.74(2H, d, J=8.8Hz), 7.54(2H, d, J=8.8Hz), 3.75-3.55(1H, m), 2.55-2.38(2H, m, overlap with DMSO), 1.65-1.46(2H, m), 1.46-1.20(4H, m), 1.02(3H, d,

$J=7.0\text{Hz}$ ), 0.90(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ )。

実施例 6 (1.4)

N-ヒドロキシ-[N-[4-(1-ペンチニル)フェニルスルホニル]-L-アラニル]アミド

5

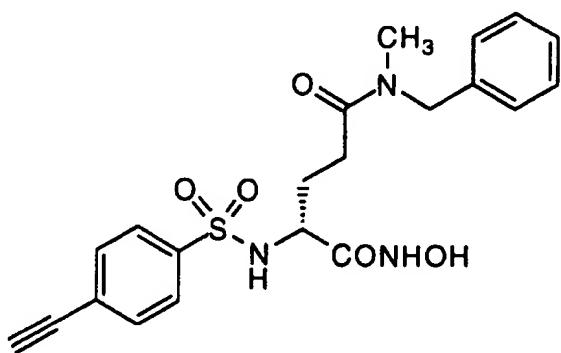


TLC:  $R_f$  0.32 (クロロホルム:メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9.40-8.80(2H, br), 7.75(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.54(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.64(1H, q,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.44(2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.70-1.50(2H, m), 1.15-0.95(6H, m)。

実施例 6 (1.5)

15 N-ヒドロキシ-[N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-メチル-N'-ベンジル-D-グルタミニル]アミド



20 TLC:  $R_f$  0.59 (クロロホルム:メタノール:酢酸 = 90 : 10 :

5) ;

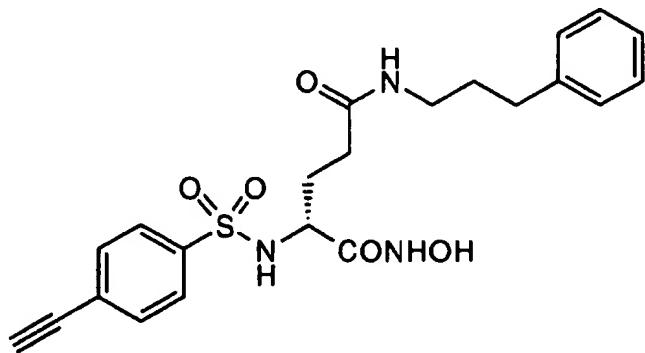
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.19(1H, br s), 7.78-7.70(2H, m), 7.63-7.53(2H, m), 7.36-7.11(6H, m), 4.55-4.35(3H, m), 3.60(1H, q, J=6.9Hz), 2.70(3H, s), 2.22-2.07(2H, m), 1.76-1.58(2H, m)。

5

実施例6(16)

N-ヒドロキシ-[N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-(3-フェニルプロピル)-D-グルタミニル]アミド

10

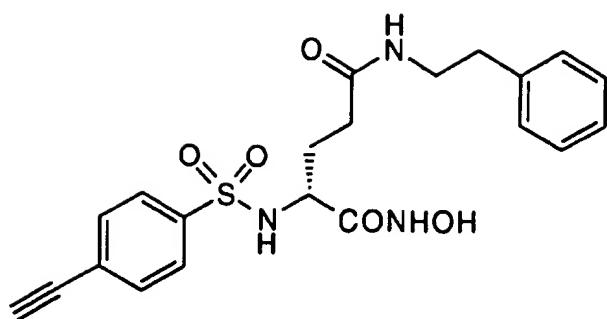


TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 5) ;

15 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.10(1H, br s), 7.87-7.68(3H, m), 7.59(2H, d, J=8.4 Hz), 7.31-7.12(6H, m), 4.43(1H, s), 3.58-3.47(1H, m), 3.06-2.92(2H, m), 2.60-2.50(2H, m), 2.02-1.90(2H, m), 1.74-1.54(2H, m)。

実施例6(17)

20 N-ヒドロキシ-[N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-(2-フェニルエチル)-D-グルタミニル]アミド

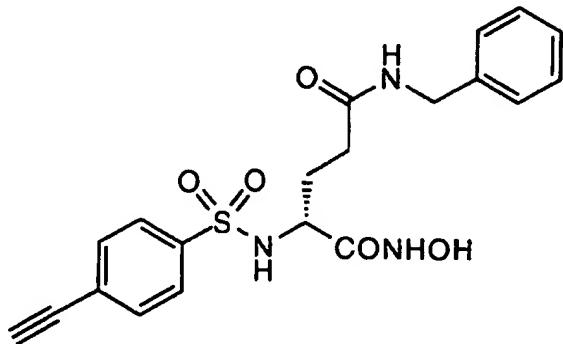


TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.60(1H, s), 8.21(1H, d, J=8.4Hz), 7.87(1H, t, J=5.6Hz), 7.77(2H, d, J=8.4Hz), 7.63(2H, d, J=8.4Hz), 7.35-7.10(5H, m), 4.45(1H, s), 3.58(1H, m), 3.30-3.15(2H, m), 2.67(2H, t, J=7.4Hz), 2.20-1.80(2H, m), 1.80-1.45(2H, m)。

#### 実施例6 (18)

10 N-ヒドロキシ-[N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-ベンジル-D-グルタミニル]アミド



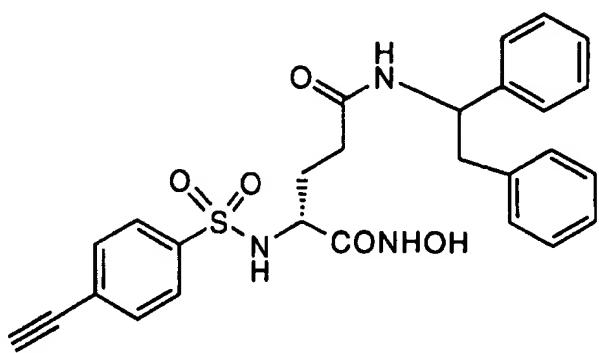
15 TLC : R<sub>f</sub> 0.26 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 100 : 10 : 5) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.60(1H, br.s), 9.20-8.50(1H, br.), 8.30(1H, t, J=5.8Hz), 8.21(1H, d, J=8.4Hz), 7.75(2H, d, J=8.2Hz), 7.62(2H, d, J=8.2Hz),

7.35-7.18(5H, m), 4.47(1H, s), 4.20(2H, d, J=5.8Hz), 3.59(1H, br.q, J=7.6Hz),  
2.20-1.93(2H, m), 1.82-1.51(2H, m)。

実施例6 (19)

5 N-ヒドロキシ-[N-(4-エチル)フェニルスルホニル-N'-(1,2-ジフェニルエチル)-D-グルタミニル]アミド

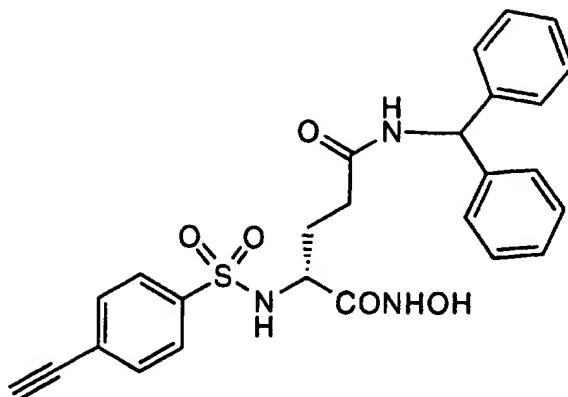


10 TLC: Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:10:5) ;

15 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.54(1H, br.s), 8.36(1H, br.d, J=8.4Hz), 8.18(1H, br.d, J=8.4Hz), 7.73(2H, d, J=8.4Hz), 7.60(2H, d, J=8.4Hz), 7.30-7.15(10H, m), 4.97(1H, m), 4.46(1H, s), 3.53(1H, m), 2.90(2H, d, J=7.6Hz), 2.04-1.81(2H, m), 1.69-1.38(2H, m)。

実施例6 (20)

N-ヒドロキシ-[N-(4-エチル)フェニルスルホニル-N'-(ジフェニルメチル)-D-グルタミニル]アミド

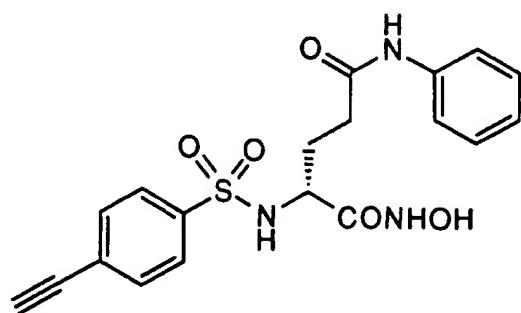


TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 100 : 10 : 5) ;

5 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.60(1H, br.s), 8.79(1H, br.d, J=8.8Hz), 8.20(1H, br.d, J=8.8Hz), 7.74(2H, d, J=8.4Hz), 7.60(2H, d, J=8.4Hz), 7.35-7.22(10H, m), 6.07(1H, d, J=8.4Hz), 4.47(1H, s), 3.65-3.54(1H, m), 2.18-2.08(2H, m), 1.79-1.55(2H, m)。

#### 10 実施例6(2.1)

N-ヒドロキシ-[N-(4-エチル)フェニルスルホニル-N'-(4-エチル-D-グルタミニル)アミド



15

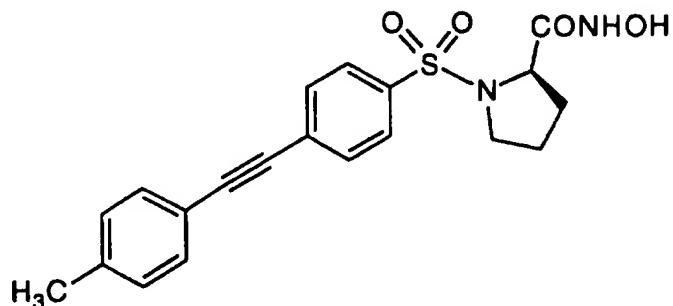
TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 100 : 10 : 5) ;

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.64(1H, br.s), 9.88(1H, br.s), 8.84(1H, br.s), 7.76

(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.61(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.54(2H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.27(2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.00(1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 4.45(1H, s), 3.70-3.59(1H, m), 2.30-2.20(2H, m), 1.91-1.62(2H, m)。

### 5 実施例 6 (2.2)

N-ヒドロキシ- [N- [4- [2- (4-メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] -D-プロリル] アミド



10

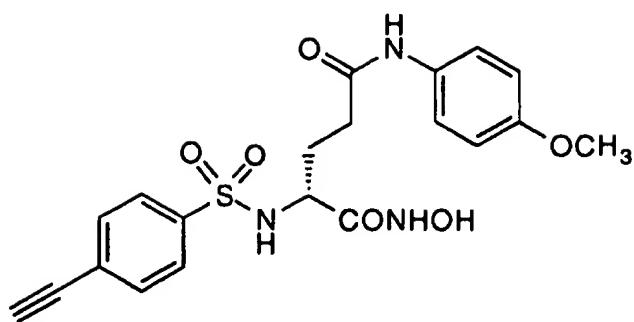
TLC:  $R_f$  0.24 (クロロホルム:メタノール:酢酸 = 100:10:1) ;

15 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  10.70(1H, br.s), 8.96(1H, br.s), 7.87(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.76(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.49(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.26(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.92(1H, dd,  $J=4.8, 7.4\text{Hz}$ ), 3.46-3.11(2H, m), 2.34(3H, s), 1.92-1.45(4H, m)。

### 実施例 6 (2.3)

N-ヒドロキシ- [N- (4-エチニル) フェニルスルホニル-N'-(4-メトキシフェニル) -D-グルタミニル] アミド

20

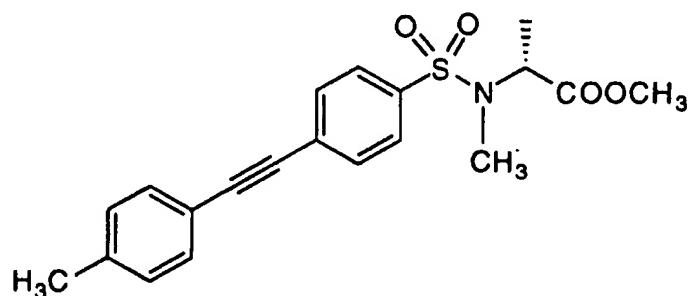


TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 100 : 10 : 5) ;

5 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.63(1H, br.s), 9.72(1H, br.s), 9.02-8.64(1H, br.),  
8.22(1H, d, J=8.8Hz), 7.76(2H, d, J=8.4Hz), 7.61(2H, d, J=8.4Hz), 7.44(2H,  
d, J=9.2Hz), 6.84(2H, d, J=9.2Hz), 3.92(1H, dd, J=4.8, 7.4Hz), 4.45(1H, s),  
3.70(3H, s), 3.69-3.58(1H, m), 2.26-2.16(2H, m), 1.90-1.62(2H, m)。

#### 10 実施例7

N-メチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル] -D-アラニン・メチルエステル



15

実施例1(33)で製造した化合物(3.0 g)のジメチルホルムアミド(20 ml)溶液に、ヨウ化メチル(1.07 ml)および炭酸カリウム(2.32 g)を加え、室温で1時間攪拌した。1N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し後、濃縮した。生成した結晶をヘキサンで洗浄し、次の物性値を有す

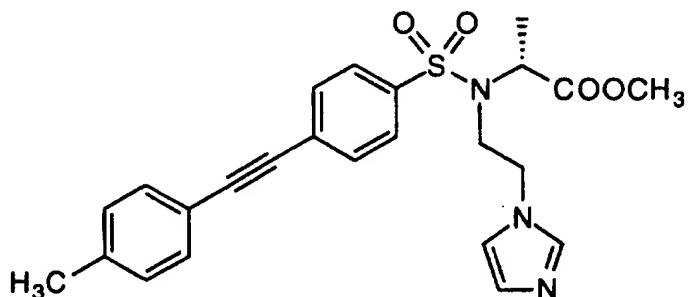
る本発明化合物 (2.89 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.78(2H, d, J=8.2Hz), 7.62(2H, d, J=8.2Hz), 7.44(2H,  
 d, J=8.0Hz), 7.18(2H, d, J=8.0Hz), 4.78(1H, q, J=7.0Hz), 3.55(3H, s), 2.86(3H,  
 5 s), 2.38(3H, s), 1.37(3H, d, J=7.0Hz)。

### 実施例 8

N-2-(1-イミダゾリル)エチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン・メチルエステル

10 ル



実施例 1 (33) で製造した化合物 (500 mg) の THF (15 ml)  
 15 溶液に、1-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾール (313 mg) および  
 トリフェニルホスフィン (730 mg) を加えた。さらに混合物に、ジエチ  
 ルアゾジカルボキシレート (1.1 ml; 40% トルエン溶液) を 0°C で加え、  
 室温で 16 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラム  
 20 (酢酸エチル → 酢酸エチル : メタノール = 19 : 1 → クロロホルム : 酢酸エ  
 チル = 1 : 1 → クロロホルム : メタノール = 9 : 1) で精製し次の物性値を  
 有する本発明化合物 (638 mg) を得た。

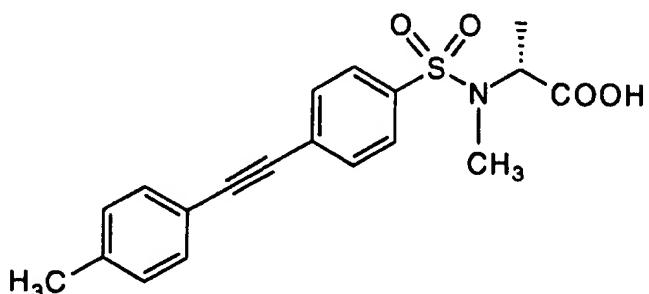
TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.76(2H, d, J=8.8Hz), 7.63(2H, d, J=8.8Hz), 7.54(1H,  
 s), 7.44(2H, d, J=8.4Hz), 7.18(2H, d, J=8.4Hz), 7.07(1H, s), 6.98(1H, s), 4.60

(1H, q,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 4.45-4.15(2H, m), 3.59(1H, ddd,  $J=15.6, 7.4, 4.4\text{Hz}$ ), 3.46(3H, s), 3.37(1H, dd,  $J=15.6, 8.0\text{Hz}$ ), 2.38(3H, s), 1.09(3H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ )。

### 実施例 9

5 N-メチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン



10 実施例 7 で製造した化合物 (1.48 g) の THF (20 ml) 溶液に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4.8 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を 1 N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、次の物性値を有する本発明化合物 (1.39 g) を得た。

15 TLC :  $R_f$  0.44 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;  
 NMR ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.80(2H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 7.60(2H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 7.45(2H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 7.20(2H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.75(1H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.85(3H, s), 2.35(3H, s), 1.35(3H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ )。

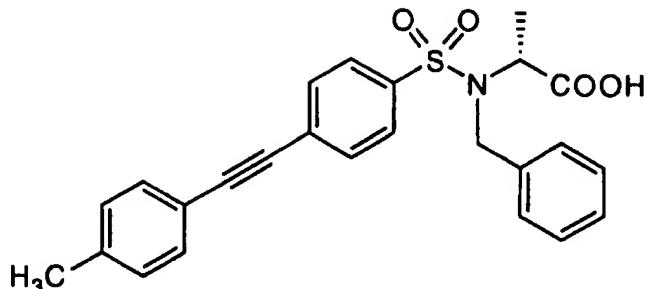
20 実施例 9 (1) ~ 9 (15)

相当するハロゲン化合物を用いて、実施例 7 → 実施例 9 と同様の操作を行なうか、あるいは相当するアルコール化合物を用いて、実施例 8 → 実施例 9 と同様の操作を行なって以下の化合物を得た。

実施例9 (1)

N-ベンジル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン

5

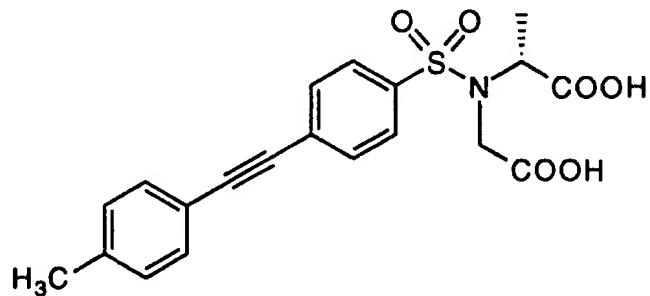


TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.79(1H, br.s), 7.83(2H, d, J=8.4Hz), 7.68(2H, d, J=8.4Hz), 7.50(2H, d, J=8.2Hz), 7.40-7.16(7H, m), 4.65(1H, d, J=16.6Hz),

10 4.52(1H, q, J=7.2Hz), 4.36(1H, d, J=16.6Hz), 2.35(3H, s), 1.20(3H, d, J=7.2Hz)。

実施例9 (2)

N-カルボキシメチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン



TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 : 水 = 16 : 4 : 20 : 1 : 1) ;

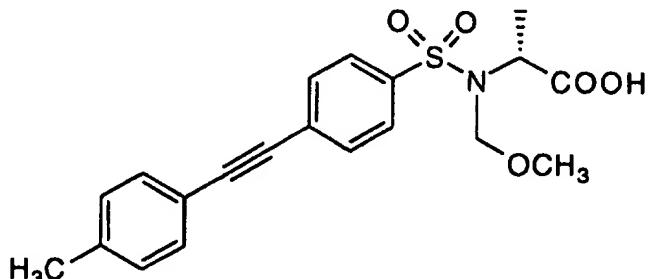
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.76(2H, br.s), 7.87(2H, d, J=8.4Hz), 7.70(2H, d, J=8.4Hz), 7.49(2H, d, J=8.2Hz), 7.26(2H, d, J=8.2Hz), 4.41(1H, d, J=7.4Hz), 4.15(1H, d, J=19.2Hz), 3.97(1H, d, J=19.2Hz), 2.35(3H, s), 1.33(3H, d, J=7.4Hz)。

5

実施例9 (3)

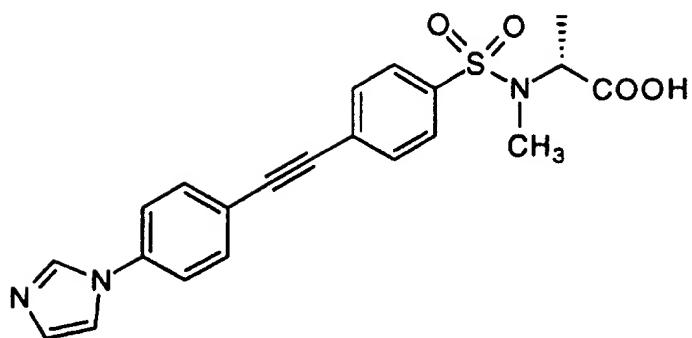
N-メトキシメチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン

10



TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.82(1H, s), 7.86(2H, d, J=8.4Hz), 7.71(2H, d, J=8.4Hz), 7.49(2H, d, J=8.0Hz), 7.26(2H, d, J=8.0Hz), 4.89(1H, d, J=11.2Hz),  
 15 4.72(1H, d, J=11.2Hz), 4.43(1H, q, J=7.4Hz), 3.20(3H, s), 2.35(3H, s), 1.32(H, d, J=7.4Hz)。

実施例9 (4)  
 N-メチル-N-[4-[2-[4-(1-イミダゾリル)フェニル]エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン



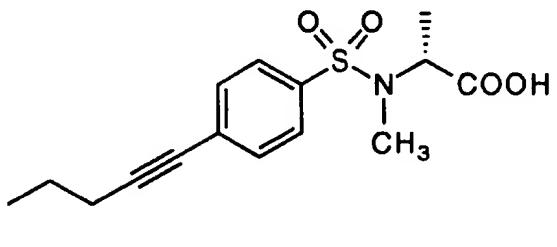
TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1)。

5

実施例9 (5)

N-メチル-N-[4-(1-ペンチニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン

10

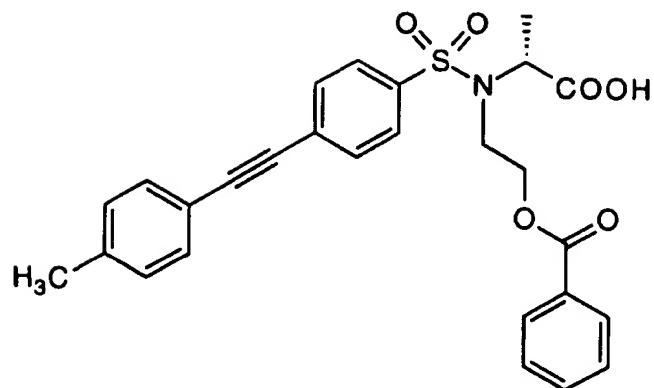


TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1)；

15 NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.73(2H, d, J=8.4Hz), 7.49(2H, d, J=8.4Hz), 4.79(1H, q, J=7.4Hz), 2.85(3H, s), 2.42(2H, t, J=7.0Hz), 1.74-1.56(2H, m), 1.37(3H, d, J=7.4Hz), 1.06(3H, t, J=7.3Hz)。

実施例9 (6)

20 N-(2-ペンゾイルオキシエチル)-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン

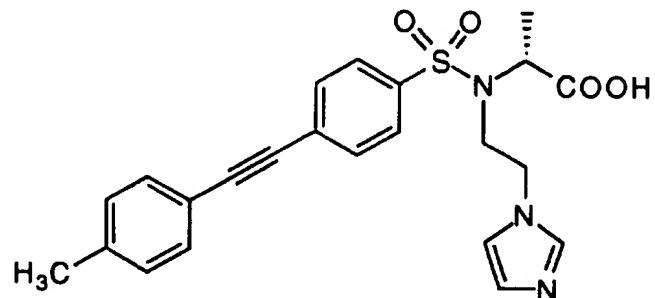


TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.10-7.90(2H, m), 7.78(2H, d, J=8.4Hz), 7.60-7.48(3H, m), 7.46-7.32(4H, m), 7.15(2H, d, J=8.0Hz), 4.61(1H, q, J=7.4Hz), 4.51(2H, t, J=6.4Hz), 3.82-3.45(2H, m), 2.37(3H, s), 1.48(3H, d, J=7.4Hz)。

実施例9(7)

10 N-2-(1-イミダゾリル)エチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン

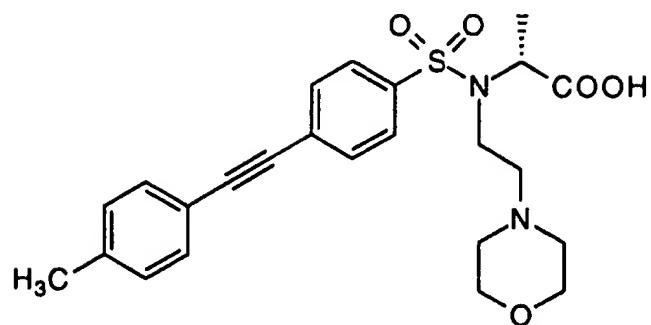


15 TLC : Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 80 : 20 : 1)。

実施例9(8)

N-2-モルホリノエチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エ

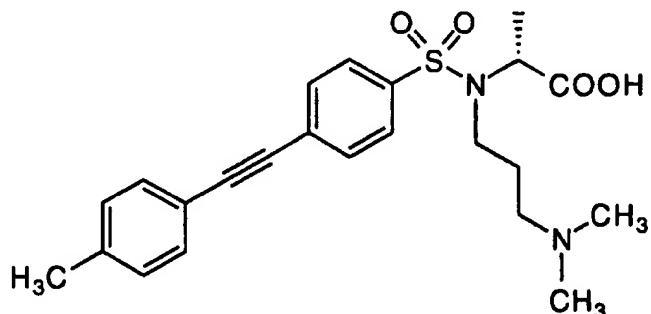
## チニル] フェニルスルホニル] -D-アラニン



5 TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール : 水 = 40 : 10 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.86(2H, d, J=8.4Hz), 7.71(2H, d, J=8.4Hz), 7.48  
 (2H, d, J=8.0Hz), 7.26(2H, d, J=8.0Hz), 4.39(1H, q, J=7.0Hz), 3.61(4H, t, J=4.4Hz), 3.50-3.20(2H, m), 2.90-2.40(6H, m), 2.36(3H, s), 1.22(3H, d, J=7.0Hz)。

## 10 実施例9 (9)

N-3-ジメチルアミノプロピル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル] -D-アラニン



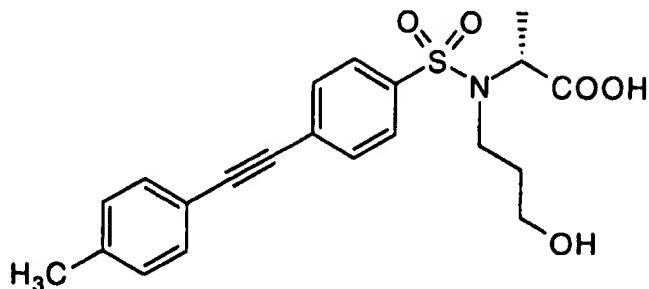
15

TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 80 : 20 : 1)。

実施例9 (10)

N-3-ヒドロキシプロピル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン

5

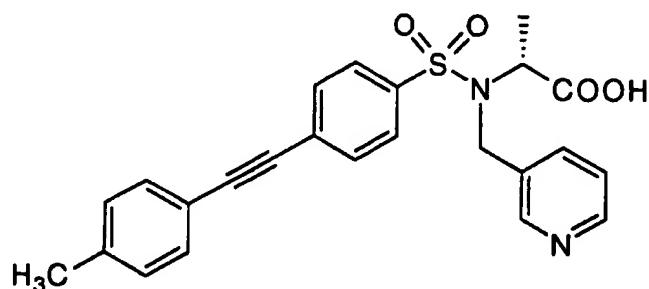


TLC: R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1)。

10 実施例9 (11)

N-3-ピリジルメチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン

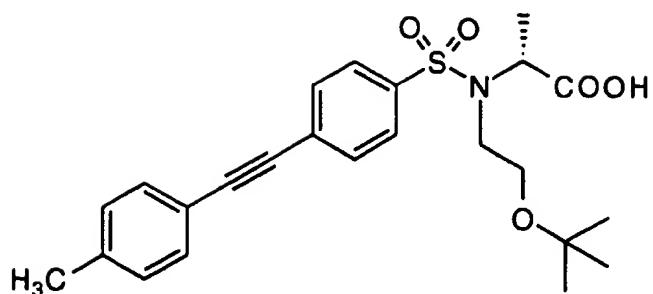
15



TLC: R<sub>f</sub> 0.26 (クロロホルム:メタノール=9:1)。

実施例9 (12)

N-2-t-ブトキシエチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン

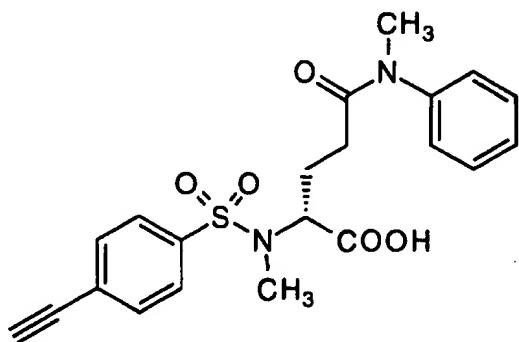


TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.82(2H, d, J=8.4Hz), 7.44(2H, d, J=8.0Hz), 7.18(2H, d, J=8.0Hz), 4.55(1H, q, J=7.4Hz), 3.94-3.77(1H, m), 3.62-3.18(3H, m), 2.38(3H, s), 1.36(3H, d, J=7.4Hz), 1.22(9H, s)。

### 実施例9 (13)

N-メチル-N-(4-エチニルフェニルスルホニル)-N'-メチル-  
10 N'-フェニル-D-グルタミン

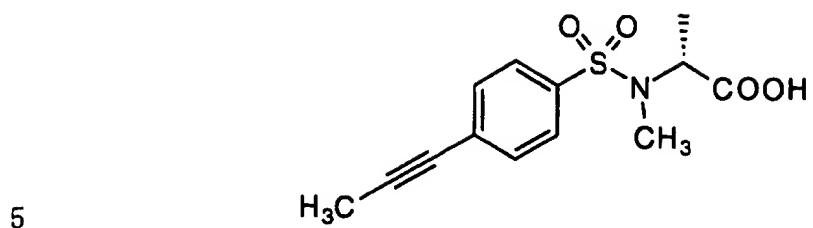


TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.71(2H, d, J=8.4Hz), 7.62(2H, d, J=8.4Hz), 7.52-7.32(3H, m), 7.32-7.22(2H, m), 4.49(1H, s), 4.40(1H, m), 3.15(3H, s), 2.61(3H, s), 2.20-1.85(3H, m), 1.85-1.60(1H, m)。

実施例9 (14)

N-メチル-N-[4-(1-プロピニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン

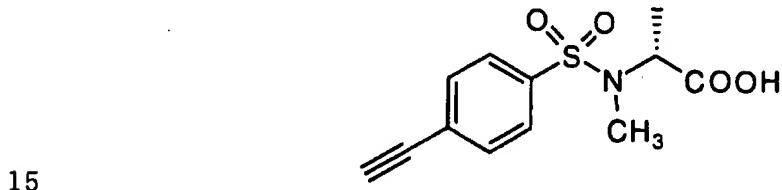


TLC: R<sub>f</sub> 0.34 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:10:1) ;

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.73(2H, d, J=8.4Hz), 7.55(2H, d, J=8.4Hz), 4.54(1H, q, J=7.2Hz), 2.74(3H, s), 2.08(3H, s), 1.01(3H, d, J=7.2Hz)。

実施例9 (15)

N-メチル-N-(4-エチルフェニルスルホニル)-D-アラニン



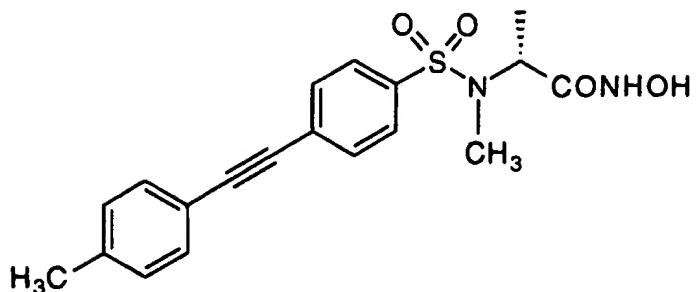
TLC: R<sub>f</sub> 0.14 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:1:1) ;

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.78(2H, d, J=8.4Hz), 7.66(2H, d, J=8.4Hz), 4.55(1H, q, J=7.2Hz), 4.49(1H, s), 2.75(3H, s), 1.18(3H, d, J=7.2Hz)。

実施例10

N-ヒドロキシ-[N-メチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)

## エチニル] フェニルスルホニル] -D-アラニル] アミド



5 実施例 9 で製造した化合物 (1.70 g) のジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (882 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物 (684 mg) および N-(1-メトキシ-1-メチルエトキシ) アミン (780 g) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をエーテル/ヘキサン混合溶液で洗浄し、N-(1-メトキシ-1-メチルエトキシ)-[N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-N-メチル-D-アラニル]アミドを得た。このメタノール (20 ml) 溶液に、1 N 塩酸 (0.1 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合溶液を中和し、濃縮した。残留物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をエーテルで洗浄し、次の物性値を有する本発明化合物 (836 mg) を得た。

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

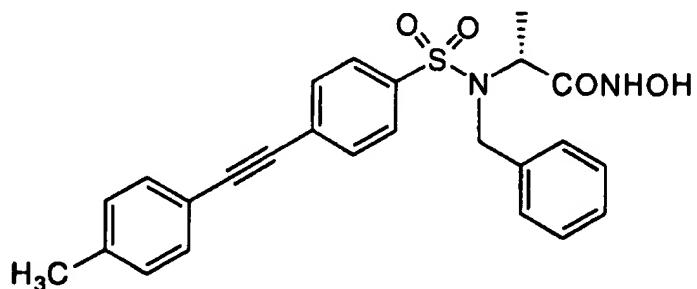
15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.72(1H, s), 8.89(1H, s), 7.81(2H, d, J=8.4Hz), 7.73(2H, d, J=8.4Hz), 7.49(2H, d, J=8.0Hz), 7.26(2H, d, J=8.0Hz), 4.38(1H, q, J=7.0Hz), 2.85(3H, s), 2.36(3H, s), 1.06(3H, d, J=7.0Hz)。

実施例 10 (1) ~ 10 (15)

実施例 9 (1)、9 (3) ~ 9 (15) で製造した化合物を用いて、実施例 10 または実施例 6 と同様の操作を行なうか、あるいは実施例 9 (6) で製造した化合物を用いて実施例 10 と同様の操作を行うが、たゞ 5 しその途中で実施例 9 と同様の操作を挿入し、引き続いて実施例 10 と同様の操作を行なうことにより以下の化合物を得た。

実施例 10 (1)

10 N-ヒドロキシ-[N-ベンジル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド

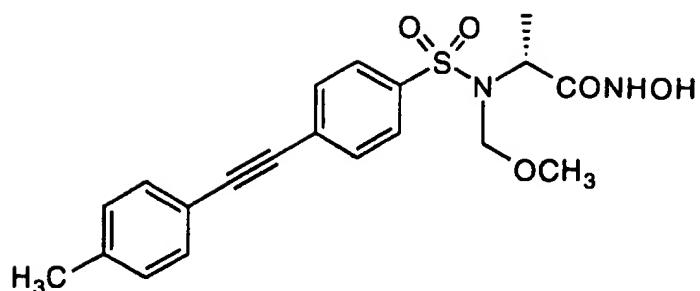


TLC : Rf 0.60 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.70(1H, s), 8.69(1H, s), 7.77(2H, d, J=8.4Hz),  
7.65(2H, d, J=8.4Hz), 7.49(2H, d, J=8.0Hz), 7.42-7.16(7H, m), 4.80-4.58(2H, m), 4.46(1H, q, J=7.0Hz), 2.36(3H, s), 1.12(3H, d, J=7.0Hz)。

実施例 10 (2)

20 N-ヒドロキシ-[N-メトキシメチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド

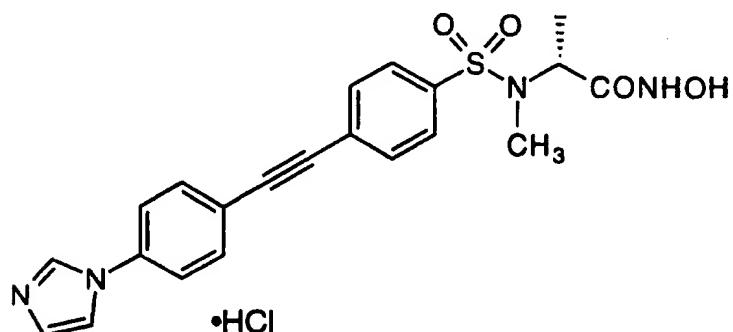


TLC : Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.60(1H, s), 9.20-8.60(1H, br), 7.85(2H, d, J=8.4Hz),  
 5 7.71(2H, d, J=8.4Hz), 7.49(2H, d, J=8.0Hz), 7.26(2H, d, J=8.0Hz), 5.03(1H, d,  
 J=11.4Hz), 4.87(1H, d, J=11.4Hz), 4.21(1H, q, J=7.4Hz), 3.21(3H, s), 2.35  
 (3H, s), 1.23(3H, d, J=7.4Hz)。

## 10 実施例 10 (3)

N-ヒドロキシ-[N-メチル-N-[4-[2-[4-(1-イミダゾリル)フェニル]エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド・塩酸塩

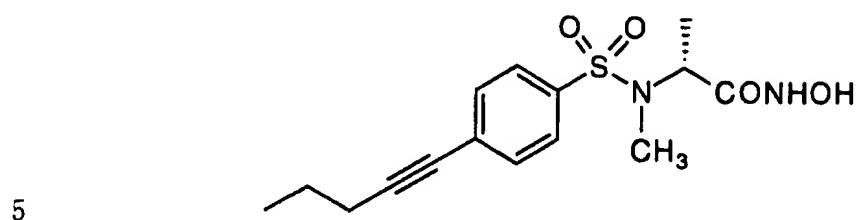
15



TLC : Rf 0.38 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.78(1H, br.s), 9.83(1H, s), 8.41-8.37(1H, m), 8.02-  
 7.70(10H, m), 4.40(1H, q, J=7.0Hz), 2.86(3H, s), 1.08(3H, d, J=7.0Hz)。

実施例 10 (4)

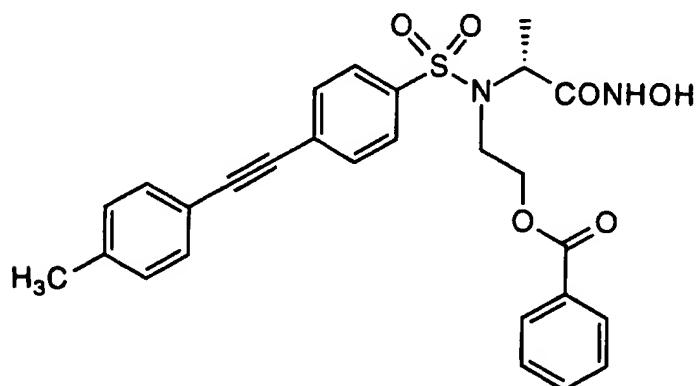
N-ヒドロキシ-[N-メチル-N-[4-(1-ペンチニル)フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド



TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11.00-8.40(2H, br), 7.74(2H, d, J=8.4Hz), 7.57(2H, d, J=8.4Hz), 4.35(1H, q, J=7.0Hz), 2.82(3H, s), 2.45(2H, t, J=7.0Hz), 1.67-10 1.50 (2H, m), 1.05-0.98(5H, m)。

実施例 10 (5)

N-ヒドロキシ-[N-(2-ベンゾイルオキシエチル)-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド



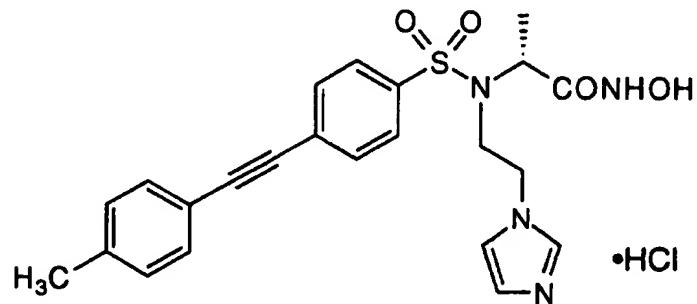
TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.73(1H, s), 9.30-8.70(1H, br), 7.98(2H, d, J=7.4Hz),

7.86(2H, d, J=8.4Hz), 7.80-7.60(3H, m), 7.58-7.40(4H, m), 7.26(2H, d, J=8.0Hz), 4.58-4.28(3H, m), 4.00-3.80(1H, m), 3.74-3.54(1H, m), 2.36(3H, s), 1.24(3H, d, J=7.0Hz)。

### 5 実施例 10 (6)

N-ヒドロキシ-[N-2-(1-イミダゾリル)エチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド・塩酸塩

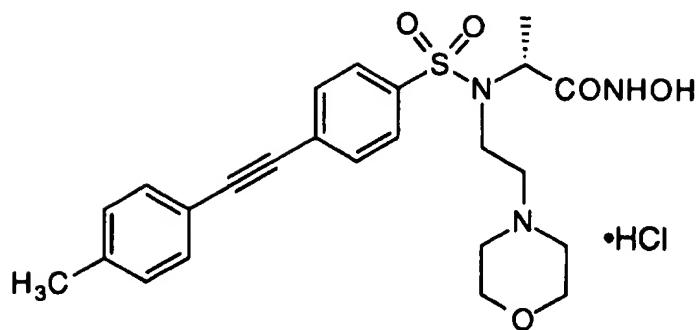
10



TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.92(1H, s), 9.16(1H, s), 9.12-8.92(1H, br),  
 7.83(2H, d, J=8.8Hz), 7.82-7.78(1H, m), 7.73(2H, d, J=8.8Hz), 7.68-7.64(1H,  
 15 m), 7.48(2H, d, J=8.2Hz), 7.26(2H, d, J=8.2Hz), 4.65-4.24(3H, m), 4.02-  
 3.81(1H, m), 3.68-3.52(1H, m), 2.36(3H, s), 1.09(3H, d, J=7.0Hz)。

### 実施例 10 (7)

N-ヒドロキシ-[N-2-モルホリノエチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド・塩酸塩

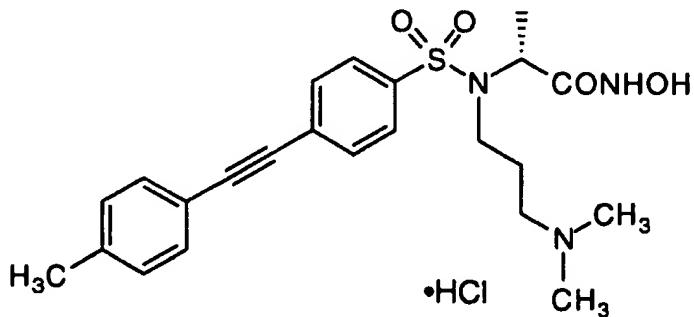


TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11.22-10.98(1H, br), 10.90(1H, s), 9.20-8.88(1H, br), 7.91(2H, d, J=8.4Hz), 7.75(2H, d, J=8.4Hz), 7.49(2H, d, J=8.0Hz), 7.27(2H, d, J=8.0Hz), 4.39(1H, q, J=7.4Hz), 4.10-3.62(6H, m), 3.60-3.00(6H, m), 2.36(3H, s), 1.18(3H, d, J=7.4Hz)。

実施例 10 (8)

10 N-ヒドロキシ-[N-3-ジメチルアミノプロピル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド・塩酸塩



15

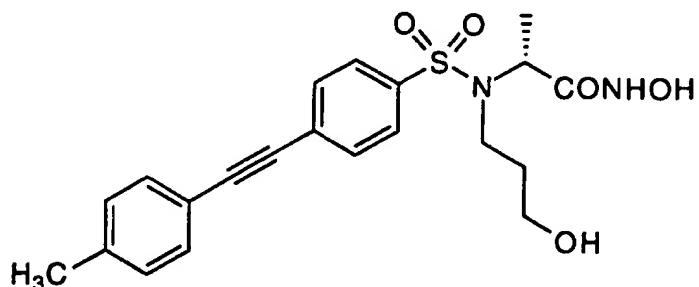
TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 : 水 = 14 : 6 : 1 : 1) ;

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.77(1H, s), 10.25-10.02(1H, br.s), 8.93(1H, s), 7.86(2H, d, J=8.4Hz), 7.73(2H, d, J=8.4Hz), 7.48(2H, d, J=8.0Hz), 7.26(2H,

d, J=8.0Hz), 4.34(1H, q, J=7.0Hz), 3.60-3.20(2H, m), 3.09(2H, t, J=7.2Hz), 2.76(6H, s), 2.36(3H, s), 2.12-1.90(2H, m), 1.15(3H, d, J=7.0Hz)。

実施例10(9)

5 N-ヒドロキシ-[N-3-ヒドロキシプロピル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド



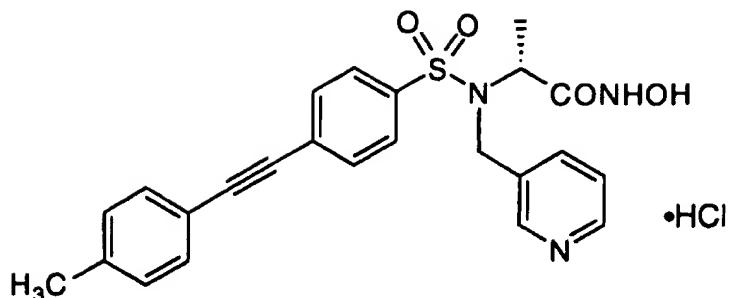
10

TLC: R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.64(1H, s), 8.86(1H, s), 7.82(2H, d, J=8.4Hz), 7.70(2H, d, J=8.4Hz), 7.48(2H, d, J=8.0Hz), 7.26(2H, d, J=8.0Hz), 4.44(1H, t, J=5.0Hz), 4.35(1H, q, J=6.8Hz), 3.61-3.12(4H, m), 2.36(3H, s), 1.94-15 1.56(2H, m), 1.19(3H, d, J=6.8Hz)。

実施例10(10)

N-ヒドロキシ-[N-3-ピリジルメチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド・塩酸塩



TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

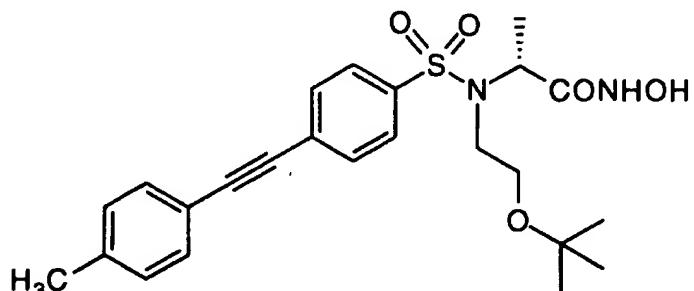
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.86(1H, s), 8.88(1H, s), 8.80(1H, d, J=5.6Hz),

5 8.49(1H, d, J=8.0Hz), 7.96(1H, dd, J=8.0, 5.6Hz), 7.87(2H, d, J=8.4Hz), 7.74  
(2H, d, J=8.4Hz), 7.50(2H, d, J=8.2Hz), 7.27(2H, d, J=8.2Hz), 4.88(1H, d,  
J=17.6Hz), 4.76(1H, d, J=17.6Hz), 4.51(1H, q, J=6.8Hz), 2.36(3H, s),  
1.13(3H, d, J=6.8Hz)。

10 実施例 10 (11)

N-ヒドロキシ-[N-2-t-ブトキシエチル-N-[4-[2-(4-  
-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]ア  
ミド

15



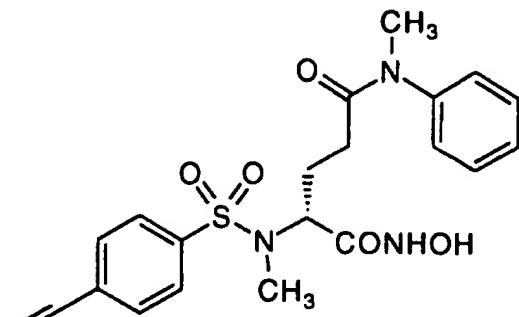
TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.63(1H, s), 8.88(1H, s), 7.83(2H, d, J=8.4Hz),

20 7.71(2H, d, J=8.4Hz), 7.48(2H, d, J=8.0Hz), 7.26(2H, d, J=8.0Hz), 4.32(1H,  
q, J=7.4Hz), 3.60-3.18(4H, m), 2.35(3H, s), 1.17(3H, d, J=7.4Hz), 1.12(9H, s)。

実施例 10 (12)

N-ヒドロキシ-[N-メチル-N-(4-エチニルフェニルスルホニル)-N'-メチル-N'-フェニル-D-グルタミニル]アミド



5

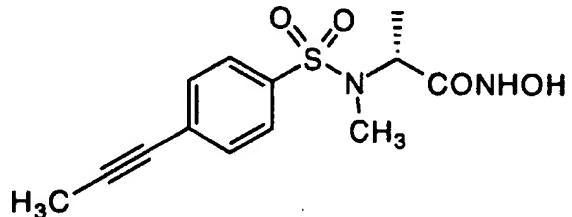
TLC: R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

10 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.71(1H, s), 8.85(1H, s), 7.74(2H, d, J=8.4Hz),  
7.63(2H, d, J=8.4Hz), 7.55-7.34(3H, m), 3.34-7.22(2H, m), 4.49(1H, s), 4.15  
(1H, m), 3.16(3H, s), 2.70(3H, s), 2.08-1.60(4H, m)。

実施例 10 (13)

N-ヒドロキシ-[N-メチル-N-[4-(1-プロピニル)フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド

15



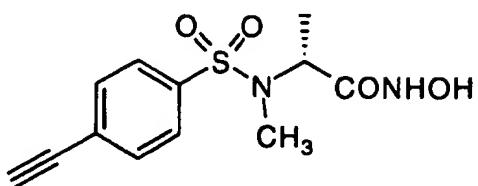
TLC: R<sub>f</sub> 0.25 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:10:1) ;

20 NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.69(1H, br.s), 8.87(1H, br.s), 7.72(2H, d, J=8.4Hz),

7.57(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 4.33(1H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.81(3H, s), 2.08(3H, s), 1.02(3H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ )。

実施例 10 (14)

5 N-ヒドロキシ-[N-メチル-N-(4-エチルフェニルスルホニル)-D-アラニル]アミド



10 TLC:  $R_f$  0.45 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:10:1) ;

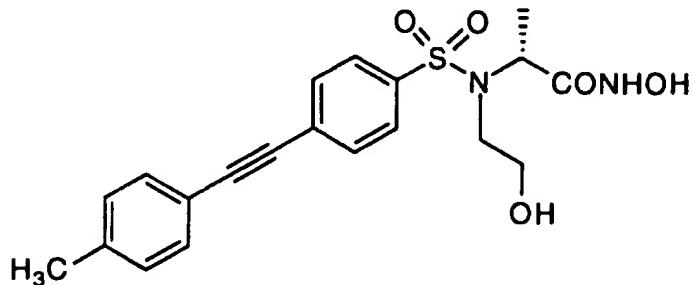
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  10.70(1H, br.s), 9.30-8.00(1H, br.), 7.77(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.68(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 4.51(1H, s), 4.34(1H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.82(3H, s), 1.04(3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ )。

15

実施例 10 (15)

N-ヒドロキシ-[N-2-ヒドロキシエチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド

20



TLC:  $R_f$  0.35 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.85(2H, d, J=8.4Hz), 7.68(2H, d, J=8.4Hz), 7.43(2H, d, J=8.0Hz), 7.21(2H, d, J=8.0Hz), 4.44(1H, q, J=7.0Hz), 3.90-3.50(3H, m), 3.39-3.20(1H, m), 2.37(3H, s), 1.26(3H, d, J=7.0Hz)。

5 [製剤例]

製剤例1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100錠を得た。

· N - [4 - [2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] - D - フェニルアラニン	..... 5.0 g
· カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤)	..... 0.2 g
· ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤)	..... 0.1 g
· 微結晶セルロース	..... 4.7 g

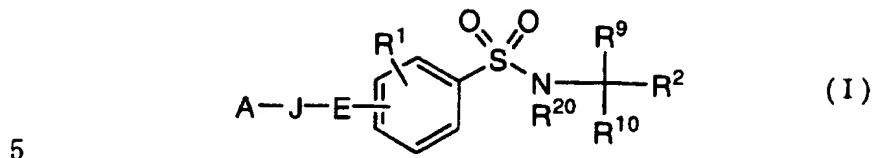
15 製剤例2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100本を得た。

· N - [4 - [2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] - D - フェニルアラニン	..... 2.0 g
· マンニトール	..... 20 g
· 蒸留水	..... 500 ml

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



(式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わし、

R<sup>2</sup>は-COO R<sup>3</sup>基、または-CO NHOR<sup>4</sup>基を表わし、

R<sup>3</sup>は、

10 1) 水素原子、

2) C 1～8 アルキル基、

3) フェニル基、または

4) フェニル基、-OCOR<sup>15</sup>基（基中、R<sup>15</sup>はC 1～4 アルキル基を表わす。）および-CO NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>基（基中、R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わす。）から選ばれる基で置換されたC 1～4 アルキル基を表わし、

R<sup>4</sup>は水素原子、C 1～8 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC 1～4 アルキル基を表わし、

Eは、

20 -C≡C- 基 または -CH=CH- 基

を表わし、

Aは、水素原子、C 1～8 アルキル基、炭素環、または複素環を表わし、

前記炭素環または複素環はC 1～15 アルキル基、C 1～15 アルコキシ

基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、グアニジノ基、アミジノ基、水酸基、ベンジルオキシ基、トリフルオロメチル基、 $NR^5R^6$ 基（基中、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4 アルキル基または $-COOR^7$ 基（基中、 $R^7$ はC 1～4 アルキル基またはベンジル基を表わす。）を表わす。）、 $-COOR^8$ 基（基中、 $R^8$ は水素原子、C 1～4 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC 1～4 アルキル基を表わす。）、炭素環、複素環、並びに水酸基、C 1～4 アルコキシ基、 $NR^5R^6$ 基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、 $-COOR^9$ 基（基中、 $R^9$ 基は前記と同じ意味を表わす。）、

10 炭素環および複素環から選ばれる基で置換されたC 1～4 アルキル基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよく、  
Jは、単結合、またはC 1～8 アルキレン基を表わし、  
 $R^9$ 及び $R^{10}$ は、それぞれ独立して、  
(1) 水素原子、  
15 (2) C 1～8 アルキル基（C 1～8 のアルキル基中の1個の炭素原子は1個の硫黄原子に置き換わっていてもよい。）、  
(3)  $-COR^{11}$ 基（基中、 $R^{11}$ は水酸基、C 1～8 アルキル基、C 1～8 アルコキシ基、フェノキシ基、フェニル基で置換されたC 1～4 アルコキシ基、または $NR^{18}R^{19}$ 基（基中、 $R^{18}$ および $R^{19}$ はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基1または2個で置換されたC 1～4 アルキル基を表わし、前記フェニル基はC 1～4 アルキル基、C 1～4 アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基およびトリフルオロメチル基から選択される1～3個の基で置換されていてもよい。）を表わす。）、

- (4) 炭素環、
- (5) 複素環、
- (6) 下記(i)～(viii)から選ばれる基で置換されたC1～8アルキル基、
  - (i)  $-C(O)R^{11}$ 基（基中、 $R^{11}$ は前記と同じ意味を表わす。）、
  - 5 (ii) C1～4アルコキシ基、
  - (iii) 水酸基、
  - (iv) ベンジルオキシ基、
  - (v) グアニジノ基、
  - (vi)  $-NR^{12}R^{13}$ 基（基中、 $R^{12}$ および $R^{13}$ はそれぞれ独立して、水素原子、C1～4アルキルまたは $COOR^{14}$ 基（基中、 $R^{14}$ はC1～4アルキル基またはベンジル基を表わす。）を表わす。）、
  - (vii) 炭素環、
  - (viii) 複素環
- (前記炭素環または複素環基は、それぞれC1～4アルキル基、C1～4アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基およびトリフルオロメチル基から選択される1～3個の基で置換されていてもよい。）を表わし、
  - $R^{20}$ 基は、水素原子、C1～4アルキル基、C1～8アルコキシカルボニル基、フェニル基で置換されたC1～4アルコキシカルボニル基、あるいは水酸基、C1～4アルコキシ基、ベンゾイルオキシ基、 $-COOR^{21}$ 基
  - 20 (基中、 $R^{21}$ は水素原子、C1～8アルキル基またはベンジル基を表わす。）、 $-NR^{22}R^{23}$ 基（基中、 $R^{22}$ および $R^{23}$ は、それぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。）、炭素環および複素環から選ばれる基で置換されたC1～8アルキル基を表わすか、あるいは $R^9$ 基および $R^{20}$ 基は、それらが結合している炭素原子および窒素原子と一緒に

になって、窒素原子を1個含有する5～7員の複素環を表わす。)で示されるフェニルスルホンアミド誘導体、またはそれらの非毒性塩。

2.  $R^2$ が $-COOR^3$ 基(基中、 $R^3$ は請求の範囲第1項の記載と同じ意味を表わす。)である請求の範囲第1項記載の化合物。

3.  $R^2$ が $-CONHOR^4$ 基(基中、 $R^4$ は請求の範囲第1項の記載と同じ意味を表わす。)である請求の範囲第1項記載の化合物。

10 4. Aが水素原子またはC1～8アルキル基である請求の範囲第1項記載の化合物。

5. Aが炭素環または複素環である請求の範囲第1項記載の化合物。

15 6. 化合物が、

(1)N-[4-(1-ペンチニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン、

(2)N-[4-[4-(1-ヘプテニル)]フェニルスルホニル]-D-アラニン、

(3)N-[4-[4-(1-ヘキシニル)]フェニルスルホニル]-D-

20 アラニン、

(4)N-[4-(1-オクチニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン、

(5)N-[(4-エチニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン、

(6)N-[4-(1-プロピニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン、

(7)N-[4-(1-ヘプチニル)フェニルスルホニル]-L-アラニン、

(8)N- [4- (1-ペンチニル) フェニルスルホニル] -L-アラニン、  
(9)N- (4-エチニル) フェニルスルホニル-N' -メチル-N' -ペ  
ンジル-D-グルタミン、  
(10)N- (4-エチニル) フェニルスルホニル-N' - (3-フェニルブ  
5 ロピル) -D-グルタミン、  
(11)N- (4-エチニル) フェニルスルホニル -N' - (2-フェニルエ  
チル) -D-グルタミン、  
(12)N- (4-エチニル) フェニルスルホニル-N' -ベンジル-D-グ  
ルタミン、  
10 (13)N- (4-エチニル) フェニルスルホニル-N' - (1, 2-ジフェ  
ニルエチル) -D-グルタミン、  
(14)N- (4-エチニル) フェニルスルホニル-N' -ジフェニルメチル  
-D-グルタミン、  
(15)N- (4-エチニル) フェニルスルホニル-N' -フェニル-D-グ  
15 ルタミン、  
(16)N- (4-エチニル) フェニルスルホニル-N' - (4-メトキシフ  
エニル) -D-グルタミン、  
(17)N-メチル-N- [4- (1-ペンチニル) フェニルスルホニル] -  
D-アラニン、  
20 (18)N-メチル-N- (4-エチニルフェニルスルホニル) -N' -メチ  
ル-N' -フェニル-D-グルタミン、  
(19)N-メチル-N- [4- (1-プロピニル) フェニルスルホニル] -  
D-アラニン、

(20)N-メチル-N-(4-エチニルフェニルスルホニル)-D-アラニン、  
(21)N-[4-(1-ヘキセニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン、  
それらのメチルエステル、t-ブチルエステルまたはそれらの非毒性塩で  
5 ある請求の範囲第1項記載の化合物。

7. 化合物が、

(1)N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-フェニルアラニン、  
10 (2)N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、  
(3)N-[4-(2-フェニルエチニル)フェニルスルホニル]グリシン、  
(4)N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-トリプトファン、  
15 (5)N-[4-[2-(ピリジン-2-イル)エチニル]フェニルスルホニル]グリシン、  
(6)N-[4-[2-(4-メトキシフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]グリシン、  
(7)N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-バリン、  
20 (8)N-[4-[2-(2-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、  
(9)N-[4-[2-(3-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、

(10)N- [4- [2- (2-ナフチル) エチニル] フェニルスルホニル]  
-D-アラニン、

(11)N- [4- [2- (4-イソブチルフェニル) エチニル] フェニルス  
ルホニル] -D-トリプトファン、

5 (12)N- [4- [2- (1, 1'-ビフェニル-4-イル) エチニル] フ  
ェニルスルホニル] -D-トリプトファン、

(13)N- [4- [2- (4-ベンジルオキシフェニル) エチニル] フェニ  
ルスルホニル] -D-トリプトファン、

(14)N- [4- [2- (4-ヒドロキシメチルフェニル) エチニル] フェ  
ニルスルホニル] -D-アラニン、

10 (15)N- [4- [2- (4-イミダゾリルフェニル) エチニル] フェニル  
スルホニル] -D-トリプトファン、

(16)N- [4- [2- (4-メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホ  
ニル] -L-トリプトファン、

15 (17)N- [4- [2- (4-メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホ  
ニル] -D-セリン、

(18)N- [4- [2- (4-メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホ  
ニル] -D-グルタミン酸、

(19)N- [4- [2- (4-メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホ  
ニル] -D-リジン、

20 (20)N- [4- (6-イミダゾリル-1-ヘキシニル) フェニルスルホニ  
ル] -D-アラニン、

(21)N- [4- (6-イミダゾリル-1-ヘキシニル) フェニルスルホニ  
ル] -D-トリプトファン、

(22)N - [4 - [2 - (4-ジメチルアミノメチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] -D-トリプトファン、

(23)N - [4 - [2 - (4-イミダゾリルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] -N' -メチル-N' - (2-フェニルエチル) -D-グルタミン、

(24)N - [4 - [2 - [4 - (1-イミダゾリルメチル) フェニル] エチニル] フェニルスルホニル] -D-トリプトファン、

(25)N - [4 - [5 - (1-イミダゾリル) -1-ペンチニル] フェニルスルホニル] -D-トリプトファン、

10 (26)N - [4 - [2 - [4 - (2-ジメチルアミノエチル) フェニル] エチニル] フェニルスルホニル] -D-トリプトファン、

(27)N - [4 - [2 - [4 - [2 - (1-イミダゾリル) エチル] フェニル] エチニル] フェニルスルホニル] -D-トリプトファン、

15 (28)N - [4 - [2 - [4 - (2-カルボキシエチル) フェニル] エチニル] フェニルスルホニル] -D-トリプトファン、

(29)N - [4 - [2 - (4-メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] -L-アラニン、

(30)N - [4 - [2 - (4-メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] -N' -メチル-N' -ベンジル-D-グルタミン、

20 (31)N - [4 - [2 - (4-メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] -N' -メチル-N' - (2-フェニルエチル) -D-グルタミン、

(32)N - [4 - [2 - (4-メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] -L-プロリン、

(33) N-メチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、

(34) N-ベンジル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、

5 (35) N-カルボキシメチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、

(36) N-メトキシメチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、

10 (37) N-メチル-N-[4-[2-[4-(1-イミダゾリル)フェニル]エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、

(38) N-(2-ベンゾイルオキシエチル)-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、

(39) N-[2-(1-イミダゾリル)エチル]-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、

15 (40) N-[2-モルホリノエチル]-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、

(41) N-[3-ジメチルアミノプロピル]-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、

(42) N-[3-ヒドロキシプロピル]-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、

20 (43) N-[3-ピリジルメチル]-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、

(44) N-[2-t-ブトキシエチル]-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、

(45)N-[4-(2-フェニルエテニル)フェニルスルホニル]グリシン、

(46)N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エテニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、

(47)N-[4-[2-(4-イソプロピルフェニル)エテニル]フェニルスルホニル]-D-トリプトファン、

それらのメチルエステル、t-ブチルエステルまたはそれらの非毒性塩である請求の範囲第1項記載の化合物。

#### 8. 化合物が、

10 (1)N-ヒドロキシ-[N-[4-(1-ベンチニル)フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド、

(2)N-ヒドロキシ-[N-[4-(4-エチニル)フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド、

15 (3)N-ヒドロキシ-[N-[4-(1-オクチニル)フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド、

(4)N-ヒドロキシ-[N-[4-[4-(1-ヘキシニル)]]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド、

(5)N-ヒドロキシ-[N-[4-[4-(1-ヘプチニル)]]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド、

20 (6)N-ヒドロキシ-[N-[4-(1-プロピニル)フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド、

(7)N-ヒドロキシ-[N-[4-(1-ヘプチニル)フェニルスルホニル]-L-アラニル]アミド、

(8)N-ヒドロキシ-[N-[4-(1-ペンチニル)フェニルスルホニル]-L-アラニル]アミド、

(9)N-ヒドロキシ-[N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-メチル-N'-ベンジル-D-グルタミニル]アミド、

5 (10)N-ヒドロキシ-[N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-  
(3-フェニルプロピル)-D-グルタミニル]アミド、

(11)N-ヒドロキシ-[N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-  
(2-フェニルエチル)-D-グルタミニル]アミド、

(12)N-ヒドロキシ-[N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-  
10 -ベンジル-D-グルタミニル]アミド、

(13)N-ヒドロキシ-[N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-  
(1, 2-ジフェニルエチル)-D-グルタミニル]アミド、

(14)N-ヒドロキシ-[N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-  
(ジフェニルメチル)-D-グルタミニル]アミド、

15 (15)N-ヒドロキシ-[N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-  
-フェニル-D-グルタミニル]アミド、

(16)N-ヒドロキシ-[N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-  
(4-メトキシフェニル)-D-グルタミニル]アミド、

(17)N-ヒドロキシ-[N-メチル-N-[4-(1-ペンチニル)フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド、

20 (18)N-ヒドロキシ-[N-メチル-N-(4-エチニルフェニルスルホニル)-N'-メチル-N'-フェニル-D-グルタミニル]アミド、

(19)N-ヒドロキシ-[N-メチル-N-[4-(1-プロピニル)フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド、

(20)N-ヒドロキシ-[N-メチル-N-(4-エチニルフェニルスルホニル)-D-アラニル]アミド、  
(21)N-ヒドロキシ-[N-[4-(1-ヘキセニル)フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド、  
5 またはそれらの非毒性塩である請求の範囲第1項記載の化合物。

9. 化合物が、

(1)N-ヒドロキシ-[N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-トリプトフィル]アミド、  
10 (2)N-ヒドロキシ-[N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド、  
(3)N-ヒドロキシ-[N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-N'-メチル-N'-(2-フェニルエチル)-D-グルタミンニル]アミド、  
15 (4)N-ヒドロキシ-[N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-L-アラニル]アミド、  
(5)N-ヒドロキシ-[N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-N'-メチル-N'-ベンジル-D-グルタミニル]アミド、  
20 (6)N-ヒドロキシ-[N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-プロリル]アミド、  
(7)N-ヒドロキシ-[N-メチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド、

(8)N-ヒドロキシ-[N-ベンジル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド、

(9)N-ヒドロキシ-[N-メトキシメチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド、

5 (10)N-ヒドロキシ-[N-メチル-N-[4-[2-[4-(1-イミダゾリル)フェニル]エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド、

(11)N-ヒドロキシ-[N-(2-ベンゾイルオキシエチル)-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド、

10 (12)N-ヒドロキシ-[N-2-(1-イミダゾリル)エチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド、

(13)N-ヒドロキシ-[N-2-モルホリノエチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド、

15 (14)N-ヒドロキシ-[N-3-ジメチルアミノプロピル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド、

20 (15)N-ヒドロキシ-[N-3-ヒドロキシプロピル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド、

(16)N-ヒドロキシ-[N-3-ピリジルメチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド、

(17)N-ヒドロキシ-[N-2-t-ブトキシエチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド、

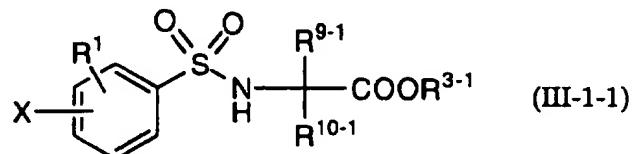
(18)N-ヒドロキシ-[N-2-ヒドロキシエチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド、

10 (19)N-ヒドロキシ-[N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エテニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド、

またはそれらの非毒性塩である請求の範囲第1項記載の化合物。

10. 一般式 (III-1-1)

15

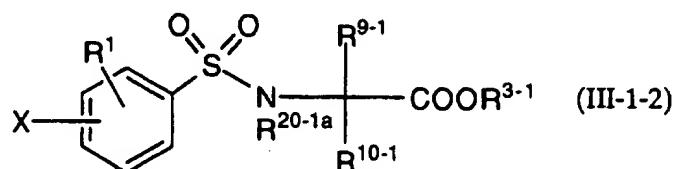


(式中、R<sup>3-1</sup>基は、C1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基、-OCOR<sup>15</sup>基（基中、R<sup>15</sup>は請求の範囲第1項と同じ意味を表わす。）もしくは-COCONR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>基（基中、R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>は請求の範囲第1項と同じ意味を表わす。）で置換されたC1～4アルキル基を表わし、R<sup>9-1</sup>およびR<sup>10-1</sup>基は、それぞれR<sup>9</sup>またはR<sup>10</sup>基と同じ意味を表わすが、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>基中、-COOH基、水酸基またはアミノ基またはそれらを含有する基はそれぞれ保護された基または保護されたそれらの

基を含有する基を表わし、

Xは、ハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を表わし、他の記号は請求の範囲第1項と同じ意味を表わす。) で示される化合物、または一般式 (III-1-2)

5

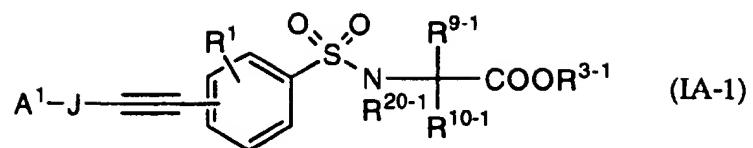


(式中、 $R^{20-1a}$ 基は、C1～4アルキル基、C1～8アルコキシカルボニル基、フェニル基で置換されたC1～4アルコキシカルボニル基、あるいは水酸基、C1～4アルコキシ基、ベンゾイルオキシ基、 $-COOR^{21}$ 基、 $-NR^{22}R^{23}$ 基、炭素環および複素環から選ばれる基で置換されたC1～8アルキル基を表わす。ただし、 $-COOH$ 基、水酸基またはアミノ基を含有する基の場合は、それぞれ保護された基を含有する基を表わし、他の記号は請求の範囲第1項または前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (IV-1)



(式中、 $A^1$ はAと同じ意味を表わすが、A中の炭素環または複素環の置換基中、 $-COOH$ 基、水酸基またはアミノ基はそれぞれ保護された基を表わし、他の記号は請求の範囲第1項と同じ意味を表わす。) で示されるアセチレン誘導体、またはシリル基で保護されたアセチレンとを反応させるか、または一般式 (III-1-1) で示される化合物と一般式 (IV-1) で示される化合物、またはシリル基で保護されたアセチレンとを反応させた後、 $R^{20-1a}$ 基を導入することを特徴とする請求の範囲第1項記載の一般式 (I) で示されるフェニルスルホンアミド誘導体のうち、

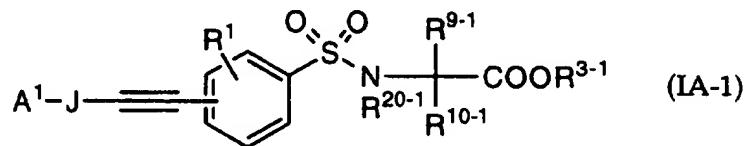
一般式 (IA-1)



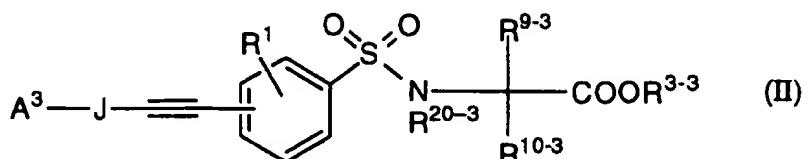
5 (式中、 $R^{20-1}$ 基は $R^{20}$ 基と同じ意味を表わすが、 $R^{20}$ 基中、 $-COO$ 基、水酸基またはアミノ基またはそれらを含有する基はそれぞれ保護された基または保護されたそれらの基を含有する基を表わし、他の記号は請求の範囲第1項または前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物またはそれらの非毒性塩の製造方法。

10

11. 一般式 (IA-1)



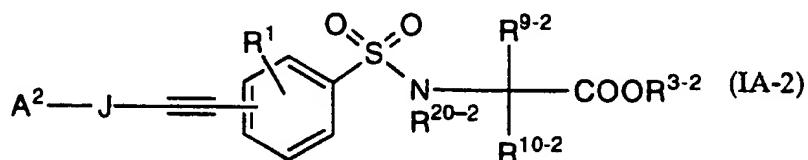
15 (式中、すべての記号は請求の範囲第1項または請求の範囲第10項と同じ意味を表わす。) で示される化合物を、アルカリ加水分解または酸条件下における脱保護反応に付すか、あるいは一般式 (II)



20

(式中、 $R^{3-3}$ は、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基、 $-OCOR^{15}$ 基 (基中、 $R^{15}$ は請求の範囲第1項と同じ意味を表わす。) もしくは $-CONR^{16}R^{17}$ 基 (基中、 $R^{16}$ および $R^{17}$ は請求の範

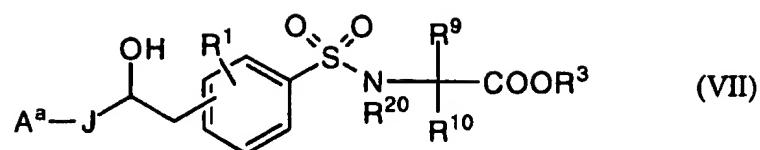
囲第1項と同じ意味を表わす。)で置換されたC1～4アルキル基、または塩基分解で除去される基を表わし、A<sup>3</sup>はAと同じ意味を表わすが、A中の炭素環または複素環の置換基である-COO R<sup>8</sup>基は、-COOR<sup>8</sup>-<sup>3</sup>基(R<sup>8-3</sup>基は、C1～4アルキル基、フェニル基、フェニル基で置換されたC1～4アルキル基、または塩基分解で除去される基を表わす。)を表わし、水酸基またはアミノ基はそれぞれ塩基分解で除去される基で保護された水酸基またはアミノ基を表わし、R<sup>9-3</sup>およびR<sup>10-3</sup>基はR<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>基と同じ意味を表わすが、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>基が表わす-COOH基、水酸基、アミノ基またはそれらを含有する基は、それぞれ塩基分解で除去される基で保護された-COOH基、水酸基、アミノ基または保護されたそれらの基を含有する基を表わし、R<sup>20-3</sup>基はR<sup>20</sup>基と同じ意味を表わすが、R<sup>20</sup>基が表わす-COOH基、水酸基またはアミノ基を含有する基はそれぞれ塩基分解で除去される基で保護された-COOH基、水酸基またはアミノ基を含有する基を表わし、その他の記号は請求の範囲第1項と同じ意味を表わす。)で示される化合物を塩基分解反応に付すことを特徴とする請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示されるフェニルスルホンアミド誘導体のうち、一般式(IA-2)



20

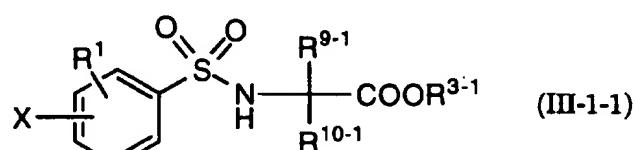
(式中、A<sup>2</sup>、R<sup>9-2</sup>、R<sup>10-2</sup>、R<sup>20-2</sup>およびR<sup>3-2</sup>基はそれぞれA、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>20</sup>およびR<sup>3</sup>基と同じ意味を表わすが、それらのうち少なくとも1個の基が-COOH基、水酸基またはアミノ基またはそれらを含有する基を表わし、その他の記号は請求の範囲第1項と同じ意味を表わす。)で示される化合物またはそれらの非毒性塩の製造方法。

## 12. 一般式 (VII)



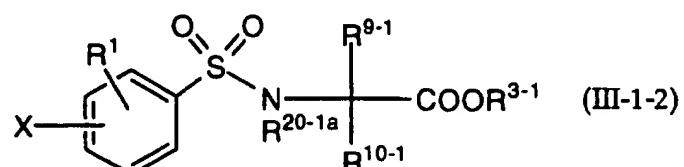
5 (式中、A<sup>a</sup>は炭素環または複素環を表わし、その他の記号は請求の範囲第1項と同じ意味を表わす。) で示される化合物を脱水反応に付し、必要であれば引き続いて脱保護反応に付すか、  
 一般式 (III-1-1)

10



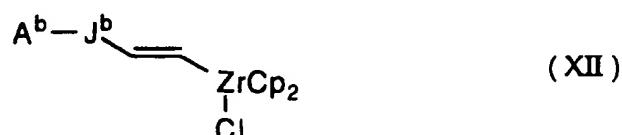
(式中、すべての記号は、請求の範囲第1項または請求の範囲第10項と同じ意味を表わす。) で示される化合物、または一般式 (III-1-2)

15

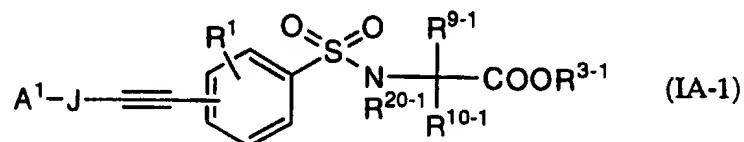


(式中、すべての記号は、請求の範囲第1項または請求の範囲第10項と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (XII)

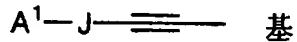
20



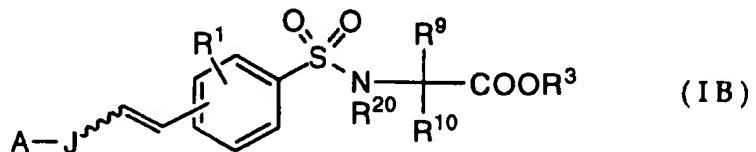
(式中、 $A^b - J^b$  は、 $J^b$  が単結合または C 1 ~ 8 アルキレン基のとき、 $A^b$  は C 1 ~ 8 アルキル基を表わし、 $J^b$  が C 1 ~ 8 アルキレン基のとき、 $A$  は水素原子を表わし、 $C_p$  はビス (シクロペンタジエニル) 基を表わす。) で示されるビニルジルコニウム化合物とを反応させ、必要であれば引き続いて脱保護反応に付すか、あるいは一般式 (IA-1)



10 (式中、すべての記号は請求の範囲第 1 項または請求の範囲第 10 項と同じ意味を表わす。) で示される化合物中、



15 がシリル基で保護されたエチニル基である化合物を還元反応に付し、引き続いて脱保護反応に付することを特徴とする請求の範囲第 1 項記載の一般式 (I) で示されるフェニルスルホンアミド誘導体のうち、一般式 (IB)



20

(式中、すべての記号は請求の範囲第 1 項と同じ意味を表わす。) で示される化合物またはそれらの非毒製塩の製造方法。

(式中、すべての記号は請求の範囲第1項と同じ意味を表わす。)で示される化合物またはそれらの非毒性塩の製造方法。

14. 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示されるフェニルスルホンアミド誘導体、またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有する医薬組成物。

15. 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示されるフェニルスルホンアミド誘導体、またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤。

16. 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示されるフェニルスルホンアミド誘導体、またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有する、リュウマチ、骨関節炎、病的骨吸収、骨粗鬆症、歯周病、間質性腎炎、動脈硬化、肺気腫、肝硬変、角膜損傷、ガン細胞の転移浸潤や増殖の疾患、自己免疫疾患(クローン病、シェグレン病)、白血球系の細胞の血管遊出や浸潤による疾患、血管新生等の予防および/または治療剤。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP97/01735

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	fluorescence study", Biomaterials, (1988) Vol. 9 No. 5, P. 405-412	
X	N. DEBAILLOU et al., "Adsorption of human albumin and fibrinogen onto heparin-like materials", Colloids and Surfaces, (1985) Vol. 16, No. 3-4, P. 271-288	1, 2, 4
A	JP, 6-256293, A (CIBA-Geigy AG.), September 13, 1994 (13. 09. 94) & CA, 2112779, A & US, 5455258, A & US, 5552419, A & US, 5506242, A & EP, 606046, A2	1 - 16

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP97/01735

**A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

A61K31/415, A61K31/40, A61K31/195, A61K31/18, A61K31/215,  
A61K31/44, A61K31/535

**B. (Continuation) FIELDS SEARCHED**

A61K31/415, A61K31/40, A61K31/195, A61K31/18, A61K31/215,  
A61K31/44, A61K31/535

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07C311/00, C07D209/20, C07D403/12, C07D207/16, C07D233/56, C07D213/52, C07D213/40, C07D295/13, A61K31/405, A61K31/415, A61K31/40, A61K31/195, A61K31/18, A61K31/215, A61K31/44, A61K31/535

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07C311/00, C07D209/20, C07D403/12, C07D207/16, C07D233/56, C07D213/52, C07D213/40, C07D295/13, A61K31/405, A61K31/415, A61K31/40, A61K31/195, A61K31/18, A61K31/215, A61K31/44, A61K31/535

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
x	JP, 62-181296, A (コミツサリア タ レネルギー アトミーク) 8.8月, 1987 (08. 08. 87)&EP, 203865, A2&US, 4736019, A&CA, 1288046, C	1, 2, 4
x	K. KAMAHORI et al., "Synthesis of Polymer-Supported Chiral N-Sulfonylamino Acids and Their Use in Asymmetric Diels-Alder Reaction of Cyclopentadiene with Methacrolein", Tetrahedron : Asymmetry, (1995) Vol. 6, No. 10, P. 2547-2555	1, 2, 4
x	V. BERTINI et al., "Synthesis of functionalized benzenesulfonyl monomers, polymers and copolymers designed for the selective flocculation of aqueous smithonite dispersions", Eur. Polym. J. (1992), Vol. 28, No. 10, P. 1225-1229	1, 2, 4

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 22. 07. 97	国際調査報告の発送日 05.08.97
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (I S A / J P) 郵便番号 100 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	特許庁審査官 (権限のある職員) 渡辺 陽子 印 4 H 9 2 7 9 電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C(続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
x	E.DULOS et al., "Adsorption of plasma proteins onto anticoagulant polystyrene derivatives:a fluorescence study", Biomaterials, (1988)Vol. 9, No. 5, P. 405-412	1, 2, 4
x	N. DEBAILLOU et al., "Adsorption of human albumin and fibrinogen onto heparin-like materials", Colloids and Surfaces, (1985)Vol. 16, No. 3-4, P. 271-288	1, 2, 4
A	JP, 6-256293, A (チバ ガイギー アクチエン ゲゼルシャフト) 13.9月.1994(13.09.94)&CA, 2112779, A&US, 5455258, A&US, 5552419, A&US, 5506242, A&EP, 606046, A2	1-16